

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco[®])

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 A

*Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose von
6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-
Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel
eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	16
Abkürzungsverzeichnis	20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	25
4.2 Methodik.....	65
4.2.1 Fragestellung.....	65
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	70
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	75
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	75
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	75
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	77
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	78
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	79
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	80
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	81
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	81
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	82
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	99
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	100
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	100
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	105
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	107
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	107
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	108
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	111
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	112
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	114
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	128
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	129
4.3.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} – RCT.....	131
4.3.1.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – RCT.....	138

4.3.1.3.3	Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – RCT...	142
4.3.1.3.4	Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – RCT	147
4.3.1.3.5	Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT	151
4.3.1.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT.....	165
4.3.1.3.7	Mortalität: Anzahl der Todesfälle – RCT	183
4.3.1.3.8	Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT	185
4.3.1.3.9	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – RCT	189
4.3.1.3.10	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – RCT	196
4.3.1.3.11	Subgruppenanalysen – RCT.....	199
4.3.1.3.11.1	Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} – RCT.....	209
4.3.1.3.11.2	Subgruppenanalysen: Morbidität: der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – RCT	211
4.3.1.3.11.3	Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – RCT.....	212
4.3.1.3.11.4	Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – RCT	217
4.3.1.3.11.5	Subgruppenanalysen: Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT	219
4.3.1.3.11.6	Subgruppenanalysen: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT	225
4.3.1.3.11.7	Subgruppenanalysen: Mortalität: Anzahl der Todesfälle – RCT ..	235
4.3.1.3.11.8	Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT.....	236
4.3.1.3.11.9	Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – RCT.....	238
4.3.1.3.11.10	Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – RCT	239
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	240
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	241
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	241
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	241
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	241
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	242
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	242
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	244
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	244
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	245

4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	245
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	245
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	246
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	246
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	247
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	248
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	249
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	249
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	249
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen	250
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen	252
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen	253
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	256
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	256
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	274
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	275
4.3.2.3.3.1	Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} – weitere Untersuchungen	277
4.3.2.3.3.2	Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – weitere Untersuchungen	282
4.3.2.3.3.3	Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen	287
4.3.2.3.3.4	Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen	297
4.3.2.3.3.5	Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen	301
4.3.2.3.3.6	Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen..	305
4.3.2.3.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogen – weitere Untersuchungen	318
4.3.2.3.3.8	Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen.....	334
4.3.2.3.3.9	Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen.....	336
4.3.2.3.3.10	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen	340
4.3.2.3.3.11	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen.....	345
4.3.2.3.3.12	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	348

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	388
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	388
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	388
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	389
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	418
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	418
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	418
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	418
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	419
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	419
4.6	Referenzliste.....	423
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	434
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	439
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	441
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	443
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	461
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	491
Anhang 4-G	: Ergänzende Unterlagen	511

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT.....	30
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien.....	32
Tabelle 4-3: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX19-445-116	37
Tabelle 4-4: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	64
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT.....	70
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien.....	73
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation (Studie VX19-445-116) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-15: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie (Studie VX19-445-116) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)	119
Tabelle 4-16: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie (Studie VX19-445-116) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)	120
Tabelle 4-17: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX19-445-116) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set).....	121
Tabelle 4-18: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX19-445-116) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set).....	123
Tabelle 4-19: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Studie VX19-445-116) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)	124
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - VX19-445-116	129
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} – RCT	134
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	136
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – RCT	138
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	140
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – RCT	142
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	144
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	145
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116).....	146
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – RCT	147
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116).....	149
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT.....	151
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152

Tabelle 4-38: Rücklaufquote für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	153
Tabelle 4-39: Rücklaufquote für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	154
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116) ..	155
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116).....	157
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	159
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116).....	163
Tabelle 4-44: Operationalisierung Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT.....	165
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-46: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	167
Tabelle 4-47: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	169
Tabelle 4-48: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Responderanalyse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116).....	179
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – RCT	183
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität: Anzahl der Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX19-445-116)	184

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT	185
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX19-445-116)	187
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – RCT	189
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX19-445-116)	190
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX19-445-116)	195
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – RCT	196
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX19-445-116)	197
Tabelle 4-62 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	201
Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VX19-445-116	202
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116) ..	209
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116).....	212
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	215
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116).....	217

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	219
Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116).....	221
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116).....	226
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Responderanalyse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	231
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX19-445-116).....	236
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX19-445-116).....	238
Tabelle 4-74: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	240
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	242
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	242
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	243
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	243
Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	243
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	246
Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	246
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	246
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	247
Tabelle 4-84: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	249
Tabelle 4-85: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250

Tabelle 4-86: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-87: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-88: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255
Tabelle 4-89: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257
Tabelle 4-90: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-91: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)	259
Tabelle 4-92: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)	262
Tabelle 4-93: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)	264
Tabelle 4-94: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set).....	265
Tabelle 4-95: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set).....	268
Tabelle 4-96: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)	269
Tabelle 4-97: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX18-445-106 (Teil B) und VX19-445-107	275
Tabelle 4-99: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} – weitere Untersuchungen	277
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	279
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)	280
Tabelle 4-102: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – weitere Untersuchungen	282
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	284

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)	284
Tabelle 4-105: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen	287
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	289
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)	290
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	293
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	294
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)	295
Tabelle 4-111: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen.....	297
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]).....	298
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107).....	299
Tabelle 4-114: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen.....	301
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	302
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Cumulative TC Set; Verlängerungsstudie VX19-445-107)	303
Tabelle 4-117: Operationalisierung von Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen.....	305
Tabelle 4-118: Rücklaufquote für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	307
Tabelle 4-119: Rücklaufquote für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	307

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	308
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	311
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)	312
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	313
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	317
Tabelle 4-125: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogen – weitere Untersuchungen	318
Tabelle 4-126: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]).....	319
Tabelle 4-127: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])....	322
Tabelle 4-128: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Responderanalyse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	331
Tabelle 4-129: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen.....	334
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])	335
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 für Studie VX18-445-106 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107).....	335
Tabelle 4-132: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen.....	336
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])	337

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 für Studie VX18-445-106 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)	338
Tabelle 4-135: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen	340
Tabelle 4-136: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])	341
Tabelle 4-137: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 für Studie VX18-445-106 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)	343
Tabelle 4-138: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen.....	345
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])	346
Tabelle 4-140: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse bis Woche 24 für Studie VX18-445-106 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)	347
Tabelle 4-141 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	349
Tabelle 4-142: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	351
Tabelle 4-143: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	352
Tabelle 4-144: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	353
Tabelle 4-145: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	354
Tabelle 4-146: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	356
Tabelle 4-147: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	357

Tabelle 4-148: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	358
Tabelle 4-149: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	359
Tabelle 4-150: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	360
Tabelle 4-151: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	361
Tabelle 4-152: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]).....	363
Tabelle 4-153: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])....	364
Tabelle 4-154: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	365
Tabelle 4-155: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	367
Tabelle 4-156: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	368
Tabelle 4-157: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: Responderanalyse der Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	369
Tabelle 4-158: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]).....	371
Tabelle 4-159: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]).....	375
Tabelle 4-160: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: Responderanalyse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]).....	376

Tabelle 4-161: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])	381
Tabelle 4-162: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])	382
Tabelle 4-163: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])	384
Tabelle 4-164: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])	386
Tabelle 4-165: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	388
Tabelle 4-166: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX19-445-116	391
Tabelle 4-167: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	418
Tabelle 4-168 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX19-445-116 – RCT ..	462
Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX18-445-106 – weitere Untersuchungen	472
Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX19-445-107 – weitere Untersuchungen.....	484
Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX19-445-116.....	492
Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX18-445-106.....	496
Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX19-445-107.....	500

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Abbildung 4-3: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	156
Abbildung 4-4: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	157
Abbildung 4-5: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	161
Abbildung 4-6: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	162
Abbildung 4-7: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	162
Abbildung 4-8: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	172
Abbildung 4-9: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	173
Abbildung 4-10: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	173
Abbildung 4-11: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	174
Abbildung 4-12: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	174
Abbildung 4-13: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	175
Abbildung 4-14: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	175

Abbildung 4-15: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116).....	176
Abbildung 4-16: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	176
Abbildung 4-17: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116).....	177
Abbildung 4-18: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116).....	177
Abbildung 4-19: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116).....	178
Abbildung 4-20: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116).....	178
Abbildung 4-21: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)	179
Abbildung 4-22: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Abbildung 4-23: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Abbildung 4-24: Verlauf der absoluten Veränderung des LCI _{2,5} – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107).....	281
Abbildung 4-25: Verlauf der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)	286
Abbildung 4-26: Verlauf der absoluten Veränderung des BMI – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107).....	291
Abbildung 4-27: Verlauf der absoluten Veränderung des BMI z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)	292
Abbildung 4-28: Verlauf der absoluten Veränderung des Körpergröße z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)	296
Abbildung 4-29: Verlauf der absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)	300

Abbildung 4-30: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	310
Abbildung 4-31: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	310
Abbildung 4-32: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107).....	313
Abbildung 4-33: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	315
Abbildung 4-34: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	316
Abbildung 4-35: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	316
Abbildung 4-36: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	324
Abbildung 4-37: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	325
Abbildung 4-38: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	325
Abbildung 4-39: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	326
Abbildung 4-40: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	326
Abbildung 4-41: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	327
Abbildung 4-42: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	327
Abbildung 4-43: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	328

Abbildung 4-44: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	328
Abbildung 4-45: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörung“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	329
Abbildung 4-46: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörung“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	329
Abbildung 4-47: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	330
Abbildung 4-48: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	330
Abbildung 4-49: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])	331
Abbildung 4-50: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten >40 Jahre	421
Abbildung 4-51: Ein- und Zweijahresmortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV ₁ %	422
Abbildung 4-52: Flow-Chart der Studie VX19-445-116 – RCT	471
Abbildung 4-53: Flow-Chart der Studie VX18-445-106 – weitere Untersuchungen	483
Abbildung 4-54: Flow-Chart der Studie VX19-445-107 – weitere Untersuchungen	490

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALP	Alkalische Phosphatasen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce/AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AST	Serum-Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (Anatomical Therapeutic Chemical Code)
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area Under the Curve
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
C _{max}	Maximale beobachtete Konzentration
C _{trough}	Konzentration zum Ende des Dosierungsintervalls
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose (cystic fibrosis)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ELX	Elexacaftor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ERS	European Respiratory Society
ETT	Vorzeitiger Behandlungsabbruch (early termination of treatment)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set

Abkürzung	Bedeutung
FE-1	Fäkale Elastase-1 (fecal elastase-1)
FEF ₂₅₋₇₅	Maximale expiratorischer Fluss bei 25%-75% der forcierten Vitalkapazität bzw. maximale Atemstromstärke nach Ausatmung von 25%-75% der forcierten Vitalkapazität
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
GLI	Global Lung Initiative
HR	Hazard Ratio
ICF	Einverständniserklärung (Informed Consent Form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
IVA	Ivacaftor
IWRS	Interaktives Webdialogsystem (Interactive Web Response System)
KI	Konfidenzintervall
LCI	Lung Clearance Index
LCI _{2,5}	Anzahl der Lungenumschläge, die erforderlich sind, um die end-tidale Inertgaskonzentration auf 1/40 des Startwertes zu reduzieren
LS	Least Squares
MBW-Test	Gasauswaschtest (Multiple-Breath Washout Test)
MCID	Minimal klinisch bedeutsamer Unterschied (minimal clinically important difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MF	Minimalfunktion (minimal function)
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert

Abkürzung	Bedeutung
NA	Not applicable
NCA	Nicht-kompartmentale Analyse (non-compartmental analysis)
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
OLE	Open-label Extension
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PEP	Positive Expiratory Pressure
PEx	Pulmonale Exazerbation
P-gp	P-glycoprotein
PK	Pharmakokinetik
PLA	Placebo
PT	Preferred Terms nach MedDRA
q12h	Alle 12 Stunden
qd	Einmal täglich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz
RF	Restfunktion (residual function)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stephens-Johnson-Syndrom
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
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
TC	Triple combination
TE	Treatment-emergent

Abkürzung	Bedeutung
TEN	Toxisch epidermale Nekrolyse
TEZ	Tezacaftor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Upper limit of normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Arzneimittel Kalydeco[®] (Ivacaftor) ist zugelassen im Rahmen einer Kombinationsbehandlung, bei der Ivacaftor gemeinsam mit der Festkombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor¹) gegeben wird (Ivacaftor [zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor]) [1, 2]. Die Kombinationstherapie Ivacaftor – in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio[®]) entspricht der Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco[®]). In den nachfolgenden Tabellen wird die Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zur besseren Lesbarkeit nur mit IVA/TEZ/ELX abgekürzt. Die Kombinationstherapie ist seit August 2020 für die Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (minimal function, MF)-Mutation aufweisen, von der europäischen Zulassungsbehörde zugelassen. Im April 2021 wurde das Anwendungsgebiet erweitert. Das entscheidende Kriterium für die sachgerechte Anwendung ist nun das Vorhandensein mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen [3, 4]. Zum 07. Januar 2022 wurde die Zulassung für die jüngeren Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erteilt, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Das im vorliegenden Dossier dargestellte Anwendungsgebiet A umfasst dabei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die mit einer Minimalfunktion des CFTR-Proteins assoziiert ist. Diese werden fortlaufend bezeichnet als Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen oder kurz als Patienten mit F508del/MF-Mutation.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zur Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, mit F508del/MF-Mutation, gegenüber der zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit darzustellen. Bei der

¹ In Studien- und Zulassungsunterlagen ist teilweise die Reihenfolge der drei Wirkstoffe Ivacaftor (IVA), Tezacaftor (TEZ) und Elexacaftor (ELX) verändert. So ist dort häufig die Bezeichnung ELX/TEZ/IVA zu finden, welche ebenfalls für die Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor steht.

Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (orphan drug designation) [5, 6]. Mit der Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Dossiers durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22. März 2019 unterliegt Ivacaftor den Anforderungen einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V [7].

Patientenpopulation

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

Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Elexacaftor/Tezacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) [1, 2].

Für die Nutzenbewertung wird entsprechend der mit dem G-BA abgestimmten Aufteilung für die Patienten ab 12 Jahren in die folgenden fünf Anwendungsgebiete unterschieden:

- Anwendungsgebiet A: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions (minimal function, MF)-Mutation aufweisen (Modul 4 A)
- Anwendungsgebiet B: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Modul 4 B)
- Anwendungsgebiet C: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen (Modul 4 C)
- Anwendungsgebiet D: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions (residual function, RF)-Mutation aufweisen (Modul 4 D)
- Anwendungsgebiet E: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Modul 4 E)

Im vorliegenden Modul A wird diejenige Teilpopulation adressiert, die eine F508del/MF-Mutation aufweist.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Einnahme zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (37,5 mg/25 mg/50 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥30 kg) und der zusätzlichen Einnahme einer Tablette Ivacaftor (75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg; 150 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥30 kg) am Abend, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2].

Als zVT für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, wird Best Supportive Care (BSC) herangezogen, welche im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27.02.2020 im Rahmen des Nutzendossiers für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ab dem Alter von 12 Jahren mit gleichem Genotyp festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2019-B-257) [8]. Als BSC wird dabei diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-Richtlinie), unter Ausschöpfung aller diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Vertex geht davon aus, dass diese zVT auch bei Patienten von 6 bis 11 Jahren Bestand hat, da seit der G-BA-Beratung keine weiteren Wirkstoffe im genannten Indikationsgebiet zugelassen wurden.

Das Vorhandensein und die Umsetzung der zVT werden bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studien mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ausführlich dargestellt.

Bei allen Patienten mit CF sollte eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von BSC erfolgen – auch zusätzlich zu einer Therapie mit CFTR-Modulatoren [8]. Im vorliegenden Modul 4 A wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedes Mal erneut auf die zusätzliche Gabe von BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Kombinationstherapie weiterhin als Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bezeichnet und die Komparatortherapie als Placebo.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Morbidität

- Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}^2$
- Absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1\%$)
- Absolute Veränderung der Wachstumsparameter
 - Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI)
 - Absolute Veränderung des BMI z-Score
 - Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score
 - Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

² $LCI_{2,5}$: Anzahl der Lungenumschläge, die erforderlich sind, um die endtidale Inertgaskonzentration auf 1/40 des Startwertes zu reduzieren.

- Pulmonale Exazerbationen:
 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
- Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)-Fragebogens:
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens:
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version]
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]

Mortalität

- Anzahl der Todesfälle

Sicherheit/Verträglichkeit

- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE), die während der Behandlung auftraten:
 - Anzahl der Patienten mit UE
 - Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)
 - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)
 - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Terms nach MedDRA (PT)
- Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:
 - Erhöhte Transaminasewerte
 - Hautausschlag
 - Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

Datenquellen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, liegt eine randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Placebo (VX19-445-116) vor, sowie die Zulassung begründende einarmige Studie VX18-445-106. Die Nutzenbewertung erfolgt durch die Darstellung und Diskussion der Ergebnisse dieser beiden Studien. Ergänzend werden zudem die Ergebnisse der Studie VX19-445-107 dargestellt, bei der es sich um eine Verlängerungsstudie zur Studie VX18-445-106 handelt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT, da sie den höheren Evidenzgrad besitzt; ergänzend werden die Daten der Zulassungsstudie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 herangezogen, da diese als unterstützende Evidenz wichtige Ergebnisse zum längerfristigen Verlauf der patientenrelevanten Endpunkte liefern.

Für die Informationsbeschaffung wurde eine systematische Literaturrecherche (in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) sowie eine Suche in den einschlägigen Studienregistern (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register [EU-CTR] und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der World Health Organization [WHO] [ICTRP]) durchgeführt, um Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zu identifizieren. Für Studien, die bereits durch die Recherche in den Literaturdatenbanken sowie der Recherche in den Studienregistern

identifiziert worden waren, wurde zusätzlich auch im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA), im Arzneimittelinformationssystem AMIce (ehemals AMIS) sowie auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen mit Ergebnisberichten gesucht. Darüber hinaus wurden alle von Vertex im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien einbezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Selektion von RCT wurden die nachfolgenden in Tabelle 4-1 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt.

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

	Einschlusskriterium	Einschlussgrund	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Population	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen	E1	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und anderem Genotyp als heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine MF-Mutation auf dem zweiten Allel oder Patienten mit CF mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Mutationen haben und die <6 oder >11 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	A1
Intervention	Für Patienten <30 kg: <ul style="list-style-type: none"> zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor/ 25 mg Tezacaftor/ 50 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2] Für Patienten ≥30 kg: <ul style="list-style-type: none"> zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (mit jeweils 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg 	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2

	Einschlusskriterium	Einschlussgrund	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
	Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2]			
Vergleichstherapie	BSC	E3	Andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	E6	Weniger als 24 Wochen	A6
Studienstatus	Studie abgeschlossen ^a	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A8
<p>a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und für die Ergebnisse von Interimsanalysen vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Für die Selektion von nicht randomisierten Studien wurden die nachfolgenden in Tabelle 4-2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien

	Einschlusskriterium	Einschlussgrund	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Population	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen	E1	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und anderem Genotyp als heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine MF-Mutation auf dem zweiten Allel oder Patienten mit CF mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Mutationen haben und die <6 oder >11 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	A1
Intervention	Für Patienten <30 kg: <ul style="list-style-type: none"> zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor /25 mg Tezacaftor/50 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2] Für Patienten ≥30 kg: <ul style="list-style-type: none"> zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (mit jeweils 75 mg Ivacaftor /50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2] 	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	E3	Nicht zutreffend	A3

	Einschlusskriterium	Einschlussgrund	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	Keine Einschränkung auf RCT	E5	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I-Studien	A5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	E6	Weniger als 24 Wochen	A6
Studienstatus	Studie abgeschlossen ^a	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A8
<p>a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und für die Ergebnisse von Interimsanalysen vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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

Für eingeschlossene RCT erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F, auf Studien- sowie auf Endpunktebene. Im Falle des Einschlusses nicht randomisierter Studien oder sogenannter weiterer Untersuchungen erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials – soweit zutreffend – ebenfalls anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F.

Die Darstellung von RCT erfolgt entsprechend den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Bei Einschluss nicht randomisierter Studien oder sogenannter weiterer Untersuchungen werden diese ebenfalls anhand der Anforderungen des

CONSORT-Statements – sofern die einzelnen Items zutreffen – beschrieben und in Anhang 4-E aufgeführt.

Bei der RCT VX19-445-116 erfolgt die Ergebnisdarstellung für dichotome Endpunkte für den Vergleich von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gegenüber Placebo anhand des relativen Risikos (RR) inklusive des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) und des p-Werts. Zudem wird das Odds Ratio (OR) sowie die absolute Risikodifferenz (RD) jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert angegeben. Für Responderanalysen der Wirksamkeitsendpunkte werden zur Berechnung des RR, OR und RD generalisierte lineare Modelle verwendet mit den Kovariablen Behandlung, Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Zur Berechnung des RR wird dabei ein log-Link verwendet, zur Berechnung des OR ein logit-Link und zur Berechnung der RD die natürliche Linkfunktion. Für Endpunkte der Sicherheit/Verträglichkeit werden keine generalisierten Modelle verwendet, die Schätzer werden anhand einer 2x2-Kontingenztafel berechnet. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand der RR statt. Für die Analyse der UE auf SOC- bzw. PT-Ebene wird in diesem Dossier ausschließlich das RR angegeben, OR und RD sind in den Zusatzanalysen mit aufgeführt. Für kontinuierliche Endpunkte wird der Behandlungseffekt anhand der Differenz der Least Squares (LS) Mittelwerte (MW) als Ergebnis eines Mixed Model Repeated Measures (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berichtet. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzmatrix nicht konvergiert, wird eine „compound symmetry“-Kovarianzstruktur verwendet. Ergänzend werden die deskriptiven mittleren Änderungen (inklusive Standardabweichung [standard deviation, SD]) zwischen Studienbeginn und -ende berichtet. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen auf Gruppenebene werden für kontinuierliche Endpunkte die Behandlungseffekte mit Hilfe des standardisierten Hedges' g (berechnet aus dem LS-Schätzer der Mittelwertdifferenz und der gepoolten SD) quantifiziert. Ein Effekt wird als klinisch relevant angesehen, wenn die untere Grenze des 95%-KI des Hedges' g oberhalb von 0,2 liegt (bzw. analog die obere Grenze unterhalb von -0,2) [9]. Für kontinuierliche Endpunkte der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird zusätzlich der grafische Verlauf während der Studiendauer dargestellt. Wenn für kontinuierliche Endpunkte auf individueller Ebene validierte Relevanzschwellen bekannt sind, werden diese Endpunkte dichotomisiert. Zudem werden für alle Domänen des CFQ-R zusätzlich Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten dargestellt, entsprechend den Anforderungen des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [9]. Die Responderanalysen werden analog zu den dichotomen Endpunkten ausgewertet. Die eingeschlossene Studie beinhaltet zwei unterschiedliche Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels. Die zwei Dosierungen resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten und entsprechen den zugelassenen Dosierungen. Die Auswertung wird für beide Dosierungen gemeinsam dargestellt.

Bei der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 erfolgt die Ergebnisdarstellung für dichotome Endpunkte anhand der Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignissen. Kontinuierliche Endpunkte werden sowohl anhand der (deskriptiven) mittleren Änderungen (inklusive SD) zwischen Studienbeginn und -ende als auch mittels LS-Schätzung als Ergebnisse

eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berichtet. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzmatrix nicht konvergiert, wird eine „compound symmetry“-Kovarianzstruktur verwendet. Für kontinuierliche Endpunkte der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird zusätzlich der grafische Verlauf während der Studiendauer dargestellt. Wenn für kontinuierliche Endpunkte auf individueller Ebene validierte Relevanzschwellen bekannt sind, werden diese Endpunkte dichotomisiert. Zudem werden für alle Domänen des CFQ-R zusätzlich Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten dargestellt, in Anlehnung an die Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers an Responseschwellen im Fall stetiger Daten [9]. Die Responderanalysen werden analog zu den dichotomen Endpunkten ausgewertet. Die eingeschlossene Studie beinhaltet zwei unterschiedliche Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels. Die zwei Dosierungen resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten. Die Darstellung der Effektschätzer erfolgt gemeinsam für beide Dosierungen. Die Studie VX18-445-106 besteht aus zwei Teilen (Teil A und Teil B). Teil A ist mit einer Behandlungsdauer von 15 Tagen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden in diesem Nutzendossier nicht weiter dargestellt.

Bei der Verlängerungsstudie der Studie VX18-445-106 (Studie VX19-445-107) erfolgt die Ergebnisdarstellung für dichotome Endpunkte anhand der Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignissen. Kontinuierliche Endpunkte werden mittels LS-Schätzung als Ergebnisse eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berichtet. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzmatrix nicht konvergiert, wird eine „compound symmetry“-Kovarianzstruktur verwendet. Für kontinuierliche Endpunkte wird die Veränderung während der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) und der Verlängerungsstudie VX19-445-107 grafisch dargestellt.

Für die RCT VX19-445-116 werden Subgruppenergebnisse generell dargestellt, falls ein Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert $p < 0,05$) vorliegt. In allen anderen Fällen wird aufgrund der Menge der Endpunkte und deren Subgruppenanalysen auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten. Die Auswahl der durchzuführenden Subgruppenanalysen folgt den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers [9] und den aktuell gültigen Modulvorlagen für dieses Dossier. Sofern nicht jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Berechnung der Subgruppenergebnisse verzichtet. Für UE, deren Subgruppenergebnisse auf Ebene der SOC bzw. PT dargestellt werden sollen, gelten zusätzlich die folgenden Kriterien: Diese Analysen werden grundsätzlich ausschließlich dann durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen enthalten, wenn sie auf Gesamtstudienebene durchgeführt wurden, d. h. wenn die entsprechenden Kriterien (siehe Abschnitt 4.3.1.3) hierfür erfüllt sind und das RR für die jeweilige SOC- bzw. PT-Kategorie statistisch signifikant ist ($p < 0,05$). Von diesen Subgruppenergebnissen werden schließlich diejenigen pro SOC und PT in diesem Dossier dargestellt, für die sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation zeigt (Interaktions-

p-Wert <0,05). Eine detaillierte Beschreibung zur Berechnung der Subgruppenanalysen findet sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Für die Zulassungsstudie VX18-445-106 werden Subgruppenergebnisse dargestellt, falls ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt des jeweiligen Subgruppenfaktors vorliegt. Für alle anderen Endpunkte sind die Subgruppenergebnisse in Anhang 4-G dargestellt. Sofern nicht jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Berechnung der Subgruppenergebnisse verzichtet. Dies entspricht den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers [9].

Für die ergänzend herangezogene Verlängerungsstudie VX19-445-107 werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier auf der Grundlage der RCT VX19-445-116 abgeleitet, deren Ergebnisse umfassend in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt sind. Ergänzend werden außerdem die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 (ausführliche Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3) präsentiert. Es ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Studiendaten (sowohl der RCT VX19-445-116 als auch der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 und der Studie VX19-445-107) auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen, da die in die Studien eingeschlossenen CF-Patienten überwiegend kaukasischer Abstammung sind und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten dafürsprechen.

In Tabelle 4-166 findet sich eine Übersicht über die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gegenüber der zVT³ pro Endpunkt in den Bereichen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit basierend auf den Studienergebnissen der RCT VX19-445-116.

³ Die entsprechende zVT ist BSC. Alle Patienten haben in der Studie eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von BSC erhalten. Im vorliegenden Modul 4 A wurde bei der Evidenzdarstellung nicht wiederholt auf die Umsetzung der BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wurde die hier zu bewertende Kombinationstherapie als Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bzw. IVA/TEZ/ELX bezeichnet und die Komparatortherapie als Placebo.

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

Tabelle 4-3: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX19-445-116

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Patienten mit F508del/MF-Mutation			
Morbidität			
Absolute Veränderung des LCI _{2,5}	ΔLS MW: -2,26 [-2,71; -1,81]; p<0,0001 Hedges' g: -1,81 [-2,23; -1,38]; p<0,0001 LCI _{2,5} zu Screening <10: ΔLS MW: -1,69 [-2,12; -1,26]; p<0,0001 Hedges' g: -1,86 [-2,43; -1,29]; p<0,0001 LCI _{2,5} zu Screening ≥10: ΔLS MW: -2,79 [-3,68; -1,90]; p<0,0001 Hedges' g: -1,72 [-2,37; -1,08]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	ΔLS MW: 11,01 [6,89; 15,12]; p<0,0001 Hedges' g: 0,97 [0,59; 1,36]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter			
Absolute Veränderung des BMI	ΔLS MW: 0,66 [0,37; 0,95]; p<0,0001 Hedges' g: 0,83 [0,45; 1,21]; p<0,0001 LCI _{2,5} zu Screening <10: ΔLS MW: 0,20 [-0,14; 0,55]; p=0,2442 Hedges' g: 0,28 [-0,20; 0,76]; p=0,2464	-	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
	LCI _{2,5} zu Screening ≥10: ΔLS MW: 1,29 [0,84; 1,74]; p<0,0001 Hedges' g: 1,61 [0,97; 2,26]; p<0,0001		
Absolute Veränderung des BMI z-Score	ΔLS MW: 0,28 [0,14; 0,41]; p<0,0001 Hedges' g: 0,75 [0,37; 1,12]; p=0,0001 FEV ₁ % zu Baseline ≤90%: ΔLS MW: 0,50 [0,28; 0,71]; p<0,0001 Hedges' g: 1,24 [0,65; 1,84]; p=0,0001 FEV ₁ % zu Baseline >90%: ΔLS MW: 0,12 [-0,04; 0,29]; p=0,1358 Hedges' g: 0,38 [-0,13; 0,88]; p=0,1391 LCI _{2,5} zu Screening <10: ΔLS MW: 0,10 [-0,07; 0,27]; p=0,2587 Hedges' g: 0,27 [-0,21; 0,75]; p=0,2606 LCI _{2,5} zu Screening ≥10: ΔLS MW: 0,53 [0,33; 0,73]; p<0,0001 Hedges' g: 1,48 [0,84; 2,11]; p<0,0001	-	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	ΔLS MW: 0,23 [0,14; 0,32]; p<0,0001 Hedges' g: 0,92 [0,53; 1,30]; p<0,0001 LCI _{2,5} zu Screening <10: ΔLS MW: 0,12 [0,00; 0,24]; p=0,0467 Hedges' g: 0,49 [0,00; 0,97]; p=0,0499	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
	LCI _{2,5} zu Screening ≥10: ΔLS MW: 0,38 [0,25; 0,52]; p<0,0001 Hedges' g: 1,55 [0,91; 2,19]; p<0,0001		
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	ΔLS MW: 0,05 [-0,01; 0,10]; p=0,1064 Hedges' g: 0,30 [-0,07; 0,66]; p=0,1079	-	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	ΔLS MW: -51,18 [-55,31; -47,05]; p<0,0001 Hedges' g: -4,46 [-5,13; -3,79]; p<0,0001 Europa: ΔLS MW:-53,78 [-58,57; -48,98]; p<0,0001 Hedges' g: -4,63 [-5,42; -3,83]; p<0,0001 Andere (Kanada, Israel und Australien): ΔLS MW: -45,29 [-53,61; -36,98]; p<0,0001 Hedges' g: -4,22 [-5,58; -2,86]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 5,47 [0,98; 9,96]; p=0,0174 Hedges' g: 0,44 [0,08; 0,80]; p=0,0182	Verbesserung um mindestens 4 Punkte: RR: 1,75 [1,16; 2,65]; p=0,0075 LCI _{2,5} zu Screening <10: RR: 3,56 [1,64; 7,72]; p=0,0013 LCI _{2,5} zu Screening ≥10: RR: 1,09 [0,69; 1,74]; p=0,7116 Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,17 [0,49; 2,77]; p=0,7231	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 8,73 [4,31; 13,15]; p=0,0002 Hedges' g: 0,71 [0,34; 1,08]; p=0,0002	Verbesserung um mindestens 4 Punkte: RR: 1,67 [1,17; 2,39]; p=0,0050 FEV ₁ % zu Baseline ≤90%: RR: 1,24 [0,81; 1,90]; p=0,3317 FEV ₁ % zu Baseline >90%: RR: 3,46 [1,75; 6,84]; p=0,0004 Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 2,72 [1,16; 6,38]; p=0,0216	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 16,71 [6,00; 27,43]; p=0,0025 Hedges' g: 0,56 [0,20; 0,93]; p=0,0029	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,85 [1,14; 3,00]; p=0,0125	Hinweis auf geringen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 8,66 [1,24; 16,07]; p=0,0225 Hedges' g: 0,42 [0,06; 0,78]; p=0,0235	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,70 [0,92; 3,13]; p=0,0884	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 3,76 [-1,63; 9,15]; p=0,1697 Hedges' g: 0,25 [-0,11; 0,61]; p=0,1696	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,56 [0,70; 3,50]; p=0,2766	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 3,89 [-0,50; 8,28]; p=0,0821 Hedges' g: 0,32 [-0,04; 0,68]; p=0,0828	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 0,77 [0,33; 1,81]; p=0,5494 Körpergewicht zu Screening <30 kg: RR: 1,26 [0,48; 3,31]; p=0,6418 Körpergewicht zu Screening ≥30 kg: RR: NA [NA; NA]; p=NA (0% vs. 17,4%)	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 3,21 [-0,42; 6,83]; p=0,0827 Hedges' g: 0,32 [-0,04; 0,68]; p=0,0833	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,35 [0,10; 1,27]; p=0,1095	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 3,13 [-1,10; 7,36]; p=0,1458 Hedges' g: 0,27 [-0,09; 0,63]; p=0,1459	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,45 [0,55; 3,84]; p=0,4514	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 2,53 [-1,68; 6,73]; p=0,2359 Hedges' g: 0,22 [-0,14; 0,57]; p=0,2353	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,43 [0,54; 3,83]; p=0,4742	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 1,76 [-1,94; 5,47]; p=0,3481 Hedges' g: 0,17 [-0,19; 0,53]; p=0,3471	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,25 [0,05; 1,20]; p=0,0842	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 5,12 [0,43; 9,81]; p=0,0327 Hedges' g: 0,39 [0,03; 0,75]; p=0,0336	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,65 [0,63; 4,28]; p=0,3068	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 1,31 [-3,80; 6,43]; p=0,6117 Hedges' g: 0,09 [-0,27; 0,45]; p=0,6103	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,93 [0,41; 2,12]; p=0,8595 Europa: RR: 0,40 [0,12; 1,29]; p=0,1252 Andere (Kanada, Israel und Australien): RR: 4,78 [0,95; 24,07]; p=0,0578	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 3,94 [-2,18; 10,06]; p=0,2047 Hedges' g: 0,23 [-0,13; 0,59]; p=0,2042	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,53 [0,77; 3,02]; p=0,2259	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 5,62 [0,27; 10,98]; p=0,0398 Hedges' g: 0,38 [0,02; 0,74]; p=0,0407	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,71 [0,84; 3,52]; p=0,1417 Männlich: RR: 7,78 [0,84; 72,08]; p=0,0710 Weiblich: RR: 1,10 [0,50; 2,42]; p=0,8107	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 5,06 [-0,97; 11,10]; p=0,0994 Hedges' g: 0,30 [-0,06; 0,66]; p=0,0998	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,98 [0,48; 2,00]; p=0,9480	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 3,92 [-3,11; 10,94]; p=0,2719 Hedges' g: 0,20 [-0,16; 0,56]; p=0,2710	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,83 [0,43; 1,59]; p=0,5737 FEV ₁ % zu Baseline ≤90%: RR: 0,34 [0,11; 1,08]; p=0,0684 FEV ₁ % zu Baseline >90%: RR: 1,90 [0,65; 5,53]; p=0,2404	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: -0,09 [-5,77; 5,58]; p=0,9737 Hedges' g: -0,01 [-0,36; 0,35]; p=0,9736	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,26 [0,63; 2,51]; p=0,5161	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 4,20 [-1,92; 10,31]; p=0,1768 Hedges' g: 0,25 [-0,11; 0,61]; p=0,1767	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 1,05 [0,56; 1,96]; p=0,8841 Körpergewicht zu Screening <30 kg: RR: 1,79 [0,80; 4,03]; p=0,1571 Körpergewicht zu Screening ≥30 kg: RR: 0,32 [0,09; 1,15]; p=0,0806	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 2,23 [-3,25; 7,71]; p=0,4213 Hedges' g: 0,15 [-0,21; 0,50]; p=0,4200	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,20 [0,60; 2,40]; p=0,6030	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle	Keine Ereignisse		Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl der Patienten mit UE	-	RR: 0,86 [0,74; 0,99]; p=0,0332 LCI _{2,5} zu Screening <10: RR: 1,03 [0,88; 1,21]; p=0,7199 LCI _{2,5} zu Screening ≥10: RR: 0,65 [0,49; 0,86]; p=0,0029	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit SUE	-	RR: 0,45 [0,15; 1,39]; p=0,1654 Europa: RR: 0,76 [0,23; 2,51]; p=0,6527 Andere (Kanada, Israel und Australien): RR: NA [NA; NA]; p=NA (0% vs. 25%)	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)	-	RR: 1,02 [0,15; 6,99]; p=0,9866	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	-	RR: NA [NA; NA]; p=NA (1,7% vs. 0%)	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Gesamte SOC	-	RR: 0,64 [0,46; 0,90]; p=0,0110	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Husten	-	RR: 0,55 [0,32; 0,94]; p=0,0297	Zusatznutzen nicht belegt
Husten mit Auswurf	-	RR: 1,19 [0,42; 3,32]; p=0,7455	Zusatznutzen nicht belegt
Rhinorrhoe	-	RR: 1,02 [0,38; 2,72]; p=0,9738	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen im Oropharynx	-	RR: 0,25 [0,08; 0,86]; p=0,0270	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamte SOC	-	RR: 0,65 [0,43; 0,98]; p=0,0398	Zusatznutzen nicht belegt
Nasopharyngitis	-	RR: 0,79 [0,31; 1,99]; p=0,6174	Zusatznutzen nicht belegt
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	-	RR: 0,06 [0,01; 0,46]; p=0,0066 Körpergewicht zu Screening <30 kg: RR: NA [NA; NA]; p=NA (0% vs. 36,8%) Körpergewicht zu Screening ≥30 kg: RR: 0,55 [0,05; 5,61]; p=0,6119	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamte SOC	-	RR: 0,60 [0,39; 0,94]; p=0,0252	Zusatznutzen nicht belegt
Abdominalschmerz	-	RR: 0,30 [0,12; 0,76]; p=0,0111	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Diarrhö	-	RR: 0,68 [0,20; 2,28]; p=0,5300	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamte SOC	-	RR: 1,49 [0,81; 2,73]; p=0,2024	Zusatznutzen nicht belegt
Kopfschmerzen	-	RR: 1,53 [0,81; 2,89]; p=0,1946	Zusatznutzen nicht belegt
Untersuchungen			
Gesamte SOC	-	RR: 0,85 [0,47; 1,52]; p=0,5787	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	Δ LS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Gesamte SOC	-	RR: 1,78 [0,81; 3,93]; p=0,1540	Zusatznutzen nicht belegt
Ausschlag	-	RR: 2,03 [0,53; 7,76]; p=0,2990	Zusatznutzen nicht belegt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Gesamte SOC	-	RR: 0,89 [0,34; 2,30]; p=0,8092	Zusatznutzen nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Gesamte SOC	-	RR: 0,73 [0,24; 2,16]; p=0,5654	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Gesamte SOC	-	RR: 0,31 [0,09; 1,05]; p=0,0605	Zusatznutzen nicht belegt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Gesamte SOC	-	RR: 0,44 [0,12; 1,61]; p=0,2120	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Gesamte SOC	-	RR: 0,25 [0,03; 2,21]; p=0,2144	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse			
Erhöhte Transaminasewerte	-	RR: 2,03 [0,53; 7,76]; p=0,2990	Zusatznutzen nicht belegt
Hautausschlag	-	RR: 2,71 [0,76; 9,73]; p=0,1262	Zusatznutzen nicht belegt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Im Folgenden werden die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse der RCT VX19-445-116, gemeinsam mit den Ergebnissen der Zulassungsstudie VX18-445-106 und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 in den Bereichen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit erläutert und abschließend bewertet.

Morbidität

Absolute Veränderung des LCI_{2,5}

Der Lung Clearance Index (LCI) ist ein sensitiver Marker der Ventilationsinhomogenität der kleinen Atemwege und Lungenbläschen und gibt somit die CF-bedingten Beeinträchtigungen der Lungenabschnitte wieder, in denen die CF-Lungenerkrankung ihren Ausgang nimmt. Bei früher Lungenerkrankung im Zuge einer CF hat der LCI eine wesentlich höhere Sensitivität als die Spirometrie und korreliert auch gut mit den bereits vorliegenden strukturellen Lungenschäden in diesem jungen Alter [10-12]. Mit dem LCI kann bereits auch in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden, ob bzw. inwieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. In der klinischen Praxis ist der LCI_{2,5} ein für die Erfassung von frühen Veränderungen der CF etablierter Endpunkt. Vor diesem Hintergrund wurde er auch bereits als relevanter Endpunkt vom G-BA für die Nutzenbewertung herangezogen [13]. Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung des LCI_{2,5} über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug in der Studie VX19-445-116 -2,26 ([95%-KI]: [-2,71; -1,81]; p<0,0001). Für die Patienten sinken somit unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zur Therapie mit Placebo die mittleren Werte statistisch signifikant um 2,26 komplette Lungenvolumina, die umgewälzt werden müssen, um das Markergas auf 2,5% (ein Vierzigstel) seiner Ausgangskonzentration zu senken (p<0,0001). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,81 [-2,23; -1,38]; p<0,0001). Die erreichte Verbesserung der Lungenfunktion unter der Therapie von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo ist vom Patienten wahrnehmbar.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels LCI_{2,5})** eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Auch das mittels Spirometrie erhobene forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁) kann wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF liefern. Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung des Anteils des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug in der Studie VX19-445-116 11,01 Prozentpunkte ([95%-KI]: [6,89; 15,12]; p<0,0001). Der Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,97 [0,59; 1,36]; p<0,0001). Demnach kann auch mit dieser Messmethode unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) eine relevante Verbesserung der Lungenfunktion nachgewiesen werden.

Der Unterschied der mittleren Veränderung von 11,01 Prozentpunkten im absoluten FEV₁% über die hier beobachtete Behandlungsdauer stellt für die Patienten ein sehr positives Ergebnis dar. Diese kann nicht nur durch eine unmittelbare Verbesserung der Atemnot erfahrbar sein, sondern stellt auch eine wesentliche Weiche für eine verbesserte Prognose. Besonders Patienten mit einer F508del/MF-Mutation und einer noch guten Lungenfunktion (wie die Patienten in dieser Studie) erfahren einen stetigen Lungenfunktionsverlust von ca. 4% pro Jahr [14]. Somit ist eine anhaltende Stabilisierung der Lungenfunktion auf hochnormale Werte für so lange wie möglich von großer prognostischer Bedeutung. Zudem ist, aufgrund der prädiktiven Wertigkeit von FEV₁ für die Mortalität (siehe Abschnitt 4.5.4), das Ergebnis in der vorliegenden Studie gleichzeitig ein Indiz für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels FEV₁%)** eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Absolute Veränderung der Wachstumsparameter (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score)

Der BMI, das Körpergewicht und die Körpergröße stellen bei Patienten mit CF wichtige Morbiditätsparameter dar, um den Entwicklungszustand bzw. das Ausmaß von potenziellen Entwicklungsstörungen zu beurteilen. Das Körpergewicht bzw. der BMI wurde vom G-BA über diverse Altersgruppen hinweg in der vorliegenden Indikation bereits in früheren Bewertungen als patientenrelevant erachtet [15-17]. Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme gehören zu den typischen Anzeichen der CF, daher sollte das Ziel eine Stabilisierung oder Verbesserung sein.

In der Studie VX19-445-116 ergab sich anhand der MMRM-Analyse eine Differenz der mittleren absoluten Veränderung des BMI zu Woche 24 um 0,66 kg/m², die statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) war ([95%-KI]: [0,37; 0,95]; p<0,0001) und zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,83 [0,45; 1,21]; p<0,0001). Dieser positive Effekt bleibt auch unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung erhalten: Beim z-Score des BMI betrug die Differenz der mittleren absoluten Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse 0,28. Der Effekt ist ebenfalls statistisch signifikant ([95%-KI]: [0,14; 0,41]; p<0,0001) und zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,75 [0,37; 1,12]; p=0,0001).

Auch der z-Score des Körpergewichts zeigt einen positiven Effekt: So ergab sich bei der Differenz der mittleren absoluten Änderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse eine statistisch signifikante Zunahme von 0,23 ([95%-KI]: [0,14; 0,32]; p<0,0001) zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,92 [0,53; 1,30]; p<0,0001).

Die Daten zum z-Score der Körpergröße deuten darauf hin, dass unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) die meisten Patienten ein physiologisches Wachstum zeigen (Differenz der mittleren absoluten Veränderung des Körpergrößen z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse: 0,05 ([95%-KI]: [-0,01; 0,10]; $p=0,1064$)). Daher kann von einer Stabilisierung des Wachstums ausgegangen werden.

Insgesamt zeigen die Studiendaten eine Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) der Wachstumsparameter unter der Therapie von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo.

Für den **Morbiditätsendpunkt Wachstumsparameter** liegt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **beträchtlichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Schweißchlorid-Konzentration wird zur confirmatorischen Diagnose der CF verwendet und hängt fast ausschließlich von der Funktion des CFTR-Kanalproteins ab. Die Schweißchlorid-Konzentration ist ein anerkannter Biomarker, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert [18] und auf Populationsebene zudem mit der Mortalität von CF-Patienten assoziiert ist [19]. Die EMA hat im Rahmen mehrerer pädiatrischer Zulassungserweiterungen für den CFTR-Modulator Ivacaftor bei CF-Patienten die Relevanz des Biomarkers Schweißchlorid-Konzentration bestätigt und ihn zur Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen [20-22]. 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 CFTR-Modulatoren gesehen [20-22]. Diese Einschätzung kann entsprechend auch auf die vorliegende, signifikante Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration durch Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten von 6 bis 11 Jahren herangezogen werden und unterstützt die Relevanz dieses Endpunkts. Auch der G-BA hat die Schweißchlorid-Konzentration bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt, da diese die Funktionalität des CFTR-Proteins widerspiegelt [15, 17, 23-30].

Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration betrug in der Studie VX19-445-116 51,18 mmol/L ([95%-KI]: [-55,31; -47,05]; $p<0,0001$). Der Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -4,46 [-5,13; -3,79]; $p<0,0001$). Der Messwert unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) liegt deutlich unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L [31] und zeigt, dass Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei diesen Patienten in den gewählten, körperrgewichtabhängigen Dosierungen, eine deutliche pharmakodynamische Wirkung am CFTR-Kanalprotein hat, was für eine multisystemische Erhöhung der CFTR-Aktivität durch Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) spricht. Der deutliche und statistisch

signifikante Abfall der Schweißchlorid-Konzentration zeigt darüber hinaus, dass die Wahl der gewichtsabhängigen Dosierung eine adäquate Exposition gewährleistet.

Die deutliche, signifikante, klinisch relevante Absenkung des **Morbiditätspunkts Schweißchlorid-Konzentration** unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wird als nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen **erheblichen Zusatznutzen**. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Bei den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R („Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version], „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version], „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version]) ergaben sich in der Studie VX19-445-116 durchweg positive Änderungen unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor):

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ist eine Differenz von mindestens 4 Punkten als minimal klinisch bedeutsamer Unterschied (minimal clinically important difference, MCID) etabliert und validiert [32-36]. Für diese Analyse betrug der Anteil an Respondern unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 24 Wochen für die Kinder-Version des CFQ-R 60,0%; im Placebo-Arm waren es 32,8%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 1,75 ([95%-KI]: [1,16; 2,65]; p=0,0075). Somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass es unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zu einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte kommt, im Vergleich zu Placebo um 75% erhöht. In der Eltern-Version betrug der Anteil an Respondern unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 24 Wochen 65,0%; im Placebo-Arm 37,7%. Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 1,67 ([95%-KI]: [1,17; 2,39]; p=0,0050), somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass es unter Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zu einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte kommt im Vergleich zu Placebo um 67% erhöht.

In der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version] war bei Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten Verbesserung ein deutlicher Vorteil für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zu beobachten: Der Anteil an Respondern unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 24 Wochen betrug 50,0%; im Placebo-Arm waren es 26,2%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 1,85 ([95%-KI]: [1,14; 3,00]; p=0,0125). Somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass es unter Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zu einer Verbesserung um 15 Punkte kommt, im Vergleich zu Placebo um 85% erhöht. Auch in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R zeigten die Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten Verbesserung für die

Kinder- und Eltern-Version einen numerischen Vorteil für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor); die Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant (Kinder-Version: RR 1,70 ([95%-KI]: [0,92; 3,13]; $p=0,0884$); Eltern-Version: RR 1,56 ([95%-KI]: [0,70; 3,50]; $p=0,2766$)).

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätspunkt Symptomatik** (gemessen anhand des CFQ-R-Fragebogens) eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **geringen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Fazit zur Morbidität

Für CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren zeigte sich in der RCT VX19-445-116 unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo insgesamt eine erhebliche Verbesserung der Lungenfunktion ($LCI_{2,5}$ sowie $FEV_1\%$) sowie eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Wachstumsparameter. Auch konnte ein deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Abfall der Schweißchlorid-Konzentration beobachtet werden. Zudem verbesserte sich unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) die Symptomatik gemessen mittels des CFQ-R-Fragebogens.

Gleiche Effekte konnten ebenfalls in der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) beobachtet werden:

In den beiden Studien zeigte sich unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) insgesamt eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion ($LCI_{2,5}$ sowie $FEV_1\%$). Die mittlere absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug in der Studie VX18-445-106 -1,28 ([95%-KI]: [-1,68; -0,89]; $p<0,0001$). In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 hielt dieser Effekt an (-1,91 ([95%-KI]: [-2,28; -1,54]) bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation). Die mittlere absolute Veränderung von $FEV_1\%$ über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug 8,84 Prozentpunkte ([95%-KI]: [6,03; 11,65]; $p<0,0001$). Dieses Ergebnis wurde in der Verlängerungsstudie bestätigt (7,0 Prozentpunkte ([95%-KI]: [4,0; 10,0])). Alle zuvor beschriebenen Effekte sind statistisch signifikant.

Neben der Verbesserung der Lungenfunktion konnte in den beiden Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 analog zur Studie VX19-445-116 eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Wachstumsparameter unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gezeigt werden. In der Studie VX18-445-106 ergab sich unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) anhand der MMRM-Analyse eine statistisch signifikante mittlere absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 um 1,04 kg/m^2 , ([95%-KI]: [0,68; 1,39]; $p<0,0001$). Dieser positive Effekt blieb auch unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung erhalten (BMI z-Score zu Woche 24: 0,39 ([95%-KI]: [0,24; 0,53]; $p<0,0001$). Es ist hervorzuheben, dass die deutliche absolute Verbesserung des BMI von 1,04 kg/m^2 bei diesen 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). Der in der Studie VX18-445-106 beobachtete Behandlungseffekt für den BMI blieb über weitere 24 Wochen der Behandlung in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 erhalten (Zunahme von 1,27 kg/m² ([95%-KI]: [0,96; 1,57]) bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation), ebenso die mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score anhand der MMRM-Analyse (0,34 ([95%-KI]: [0,22; 0,45] bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation)) und somit konnte das Gewicht stabilisiert werden. Die Stabilisierung des Gewichts (≥ 50 BMI-Perzentile) ist ein wichtiges Therapieziel bei Kindern und Jugendlichen [37, 38]. Auch der z-Score des Körpergewichts zeigte einen positiven Effekt: So ergab sich bei der mittleren absoluten Änderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse eine statistisch signifikante Zunahme von 0,24 ([95%-KI]: [0,13; 0,36]; p=0,0001). Die Daten zum z-Score der Körpergröße deuten darauf hin, dass unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) die meisten Patienten ein physiologisches Wachstum zeigen und nur knapp unter der 50. Perzentile liegen (mittlere absolute Veränderung des Körpergrößen z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse: -0,08 ([95%-KI]: [-0,17; 0,01]; p=0,0630)) bzw. eine Stabilisierung des Wachstums zeigen. In der Verlängerungsstudie konnte über weitere 24 Wochen eine Stabilisierung des Wachstums beobachtet werden (mittlere absolute Veränderung des Körpergrößen z-Score zu Woche 48 anhand der MMRM-Analyse: 0,02 ([95%-KI]: [-0,04; 0,07]) bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation).

Neben der Verbesserung der Lungenfunktion und der Verbesserung bzw. Stabilisierung der Wachstumsparameter konnte in beiden Studien ebenfalls ein deutlicher und statistisch signifikanter Abfall der Schweißchlorid-Konzentration beobachtet werden. Die Schweißchlorid-Konzentration fiel in der Studie VX18-445-106 nach 24-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Mittel um 55,29 mmol/L (mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse: -55,29 mmol/L ([95%-KI]: [-59,01; -51,57]; p<0,0001)). Die Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration hielt in der Verlängerungsstudie an (mittlere absolute Veränderung bei Patienten mit F508del/MF-Mutation zu Woche 48 anhand der MMRM-Analyse: -58,8 mmol/L ([95%-KI]: [-64,1; -53,6])).

Zudem verbesserte sich auch in den Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) insgesamt die Symptomatik. In der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 20 Patienten von 37 Patienten (54,1%) eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich identische Ergebnisse (20 Patienten von 37 Patienten (54,1%)). In der Kinder-Version ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 7,70 Punkten ([95%-KI]: [4,04; 11,36]; p=0,0002); in der Eltern-Version von 6,34 Punkten ([95%-KI]: [3,36; 9,32]; p=0,0001). In der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigten 16 Patienten von 37 Patienten (43,2%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. Es ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 12,46 Punkten ([95%-KI]: [4,96; 19,96]; p=0,0019). In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 10 Patienten von

37 Patienten (27,0%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. Auch hier zeigten sich ähnliche Ergebnisse in der Eltern-Version (6 Patienten von 37 Patienten (16,2%)). In der Kinder-Version ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 1,92 Punkten ([95%-KI]: [-3,73; 7,58]; $p=0,4909$) und von 5,73 Punkten ([95%-KI]: [2,61; 8,84]; $p=0,0007$) in der Eltern-Version. Für die Verlängerungsstudie VX19-445-107 liegen bisher lediglich Daten für die Kinder-Version der Domäne „Atmungssystem“ vor. Der in der Studie VX18-445-106 beobachtete positive Behandlungseffekt blieb in der Verlängerungsstudie erhalten (mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 12,9 Punkten ([95%-KI]: [10,4; 15,4])). Die Auswertungen für die Eltern-Version der Domäne „Atmungssystem“ sowie für die nicht respiratorischen Domänen des CFQ-R [Kinder- sowie Eltern-Versionen] sind in der bisherigen Interimsanalyse noch nicht berücksichtigt; auch liegen keine Analysen getrennt nach Genotyp vor.

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende Beschwerden und/oder Symptome oder Verschlechterungen von existierenden Beschwerden/Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen. Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod [39-43]. Eine Verhinderung bzw. Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen wird vom G-BA als Verbesserung des therapielevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird [44]. Zudem misst der G-BA vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression in der Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren besondere Bedeutung zu [13]. Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen [13, 45-47]. Lebensverkürzende Komplikationen wie z. B. pulmonale Exazerbationen können so verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden [48-50]. In der Studie VX18-445-106 wiesen insgesamt 4 Patienten von 37 Patienten (10,8%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Ein Patient von 37 Patienten (2,7%) wies mindestens eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auf und 1 Patient von 37 Patienten (2,7%) wies mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. Bis einschließlich Woche 48 (Verlängerungsstudie VX19-445-107) trat bei insgesamt 5 Patienten von 66 Patienten (7,6%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Vier dieser 5 Patienten hatten bereits eine pulmonale Exazerbation während der Hauptstudie (Studie VX18-445-106) und hatten den F508del/MF-Genotyp. Der Mutationsstatus für den einen Patienten, der erst in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 eine pulmonale Exazerbation aufwies, ist für die bisherige Interimsanalyse der Verlängerungsstudie noch nicht bekannt. Ein Patient von 66 Patienten (1,5%) wies bis Woche 48 mindestens eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auf und 1 Patient von 66 Patienten (1,5%) wies mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. Insgesamt traten unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vergleichsweise wenige pulmonale Exazerbationen auf, dies veranschaulichen auch die Ergebnisse aus der Studie VX19-445-116, bei der Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gegenüber Placebo (bzw. BSC) verglichen wurde; in der Studie betrug der Anteil an Patienten

mit Ereignis im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm lediglich 1,7%. Im Placebo-Arm waren es dagegen 26,2% der Patienten. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (RR 0,06 ([95%-KI]: [0,01; 0,46]; p=0,0066)) (siehe auch Abschnitt Sicherheit/Verträglichkeit).

Wie wichtig eine frühe Intervention mit einem CFTR-Modulator im Kindesalter ist, zeigen Daten aus dem deutschen Mukoviszidose-Register: Im gesamten Jahr 2019 wiesen mehr als 30% der 6 bis 11-jährigen Kinder, ungeachtet des Genotyps, eine antibiotisch behandelte pulmonale Exazerbation auf. Die Mehrheit der betroffenen Kinder in dieser Altersgruppe (77,3%) wird bislang nicht mit einem CFTR-Modulator therapiert [51]. Durch einen frühen Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren kann eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion vermieden werden.

Zusammenfassend können in allen für die Nutzenbewertung relevanten Studien (VX19-445-116, VX18-445-106, VX19-445-107) bei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, durchweg positive Ergebnisse unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der Kategorie Morbidität erzielt werden. Für alle Studien liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor. Im Vergleich zur zVT wird unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) der Gesundheitszustand der Patienten mit F508del/MF-Mutation nachhaltig verbessert. Für die **Kategorie Morbidität** liegt daher ein **erheblicher Zusatznutzen** vor, der vor allem in der absoluten Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels LCI_{2,5} und FEV₁%), der absoluten Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) von Wachstumsparametern, dem deutlichen Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, sowie den Verbesserungen in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R begründet ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Zu den Domänen der Lebensqualität des CFQ-R zählen die Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“, „Rollenfunktion“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ sowie „subjektive Gesundheitseinschätzung“. Die Domänen „Vitalität“, „Rollenfunktion“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“ sind dabei nur in der Eltern-Version, die Domäne „soziale Einschränkungen“ nur in der Kinder-Version des Fragebogens enthalten. Bei den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R zeigten sich bezüglich der Analyse der Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Studie VX19-445-116 bei sechs von neun Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R numerische Vorteile in mindestens einer der Fragebogen-Versionen (Domäne „Vitalität“: RR 1,45 [0,55; 3,84]; p=0,4514; Domäne „Gefühlslage“ [Kinder-Version]: RR 1,43 [0,54; 3,83]; p=0,4742; Domäne „soziale Einschränkungen“: RR 1,65 [0,63; 4,28]; p=0,3068; Domäne „Körperbild“: Kinder-Version RR 1,53 [0,77; 3,02]; p=0,2259 und Eltern-Version RR 1,71 [0,84; 3,52]; p=0,1417; Domäne „Therapiebelastung“: Kinder-Version RR 1,26 [0,63; 2,51]; p=0,5161 und Eltern-Version RR

1,05 [0,56; 1,96]; $p=0,8841$; Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“: RR 1,20 [0,60; 2,40]; $p=0,6030$), diese sind jedoch für alle untersuchten Domänen zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.

Auch in der Zulassungsstudie VX18-445-106 zeigten Patienten eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität. Die anhand der MMRM-Analyse errechnete mittlere absolute Veränderung zeigte in allen betrachteten Domänen eine Verbesserung der Punktwerte zwischen Baseline und Woche 24; bei 5 der insgesamt 14 betrachteten Domänen⁴ ist die Veränderung statistisch signifikant (Domäne „körperliches Wohlbefinden“: Kinder-Version mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,55 Punkten [0,64; 6,45]; $p=0,0184$ und Eltern-Version mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 5,45 Punkten [3,39; 7,51]; $p<0,0001$; Domäne „Rollenfunktion“: absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,52 Punkten [0,07; 6,96]; $p=0,0456$; Domäne „Körperbild“ [Kinder-Version]: absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,68 Punkten [0,32; 7,05]; $p=0,0331$; Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“: absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,40 Punkten [0,26; 6,54]; $p=0,0345$).

Zusammenfassend können in den Studien VX19-445-116 sowie VX18-445-106 diverse numerische Vorteile unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität beobachtet werden. Für die betrachteten Studien liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor. Im Vergleich zur zVT kommt es zwar für Patienten mit F508del/MF-Mutation unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zu Vorteilen in der Lebensqualität, diese sind jedoch nicht statistisch signifikant. In der Gesamtschau der Ergebnisse ist daher ein **Zusatznutzen** in der **Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt**.

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Es trat im Studienverlauf der Studie VX19-445-116 in beiden Studienarmen kein Todesfall auf. Auch während der Zulassungsstudie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 kam es zu keinem Todesfall.

Es sei in diesem Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV_1 hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitt 4.5.4). Aus den bezüglich der Lungenfunktion gezeigten Vorteilen werden sich nach ausreichender Behandlungszeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auch Mortalitätsvorteile für diese Patienten zeigen.

⁴ Der CFQ-R besteht insgesamt aus 9 verschiedenen Domänen zur Lebensqualität, die sich aus 6 Kinder- 8 Eltern-Versionen zusammensetzen.

Eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Indikationsgebiet (im Dossier in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellte Zulassungsstudie VX18-445-106) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten (aus dem Datenregister des UK CF Registry [52]) beruht, zeigt, dass die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, erhebliche Vorteile in der Überlebenszeit erbringen kann. Die Überlebensvorteile erweisen sich als umso ausgeprägter, je früher mit der Behandlung begonnen wird [53].

Für Patienten mit einem Beginn ihrer Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ab dem sechsten Lebensjahr ergibt das Modell im Vergleich zu BSC einen geschätzten Zugewinn von 25,6 Lebensjahren (lebenslange Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100%) bzw. von 25,2 Lebensjahren (lebenslange Behandlung und eine Therapiepersistenz von 99,93%).

Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem sechsten Lebensjahr von mindestens 25 Jahren, die sich aus der Modellierung ergibt, **weist in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffekts** für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation im Indikationsgebiet, deren derzeitige mediane Lebenserwartung bei Behandlung mit BSC (d. h. der zVT) lediglich 38,9 Jahre beträgt [53]. Dieser prognostizierte Effekt bezüglich der Lebenszeitverlängerung wird hier nicht zur direkten Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, fließt jedoch in die Gesamtschau des Zusatznutzens mit ein.

Sicherheit/Verträglichkeit

Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten

In der Studie VX19-445-116 traten unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo insgesamt weniger UE sowie SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jedoch nicht statistisch signifikant (Anzahl der Patienten mit UE: RR beträgt 0,86 ([95%-KI]: [0,74; 0,99]; $p=0,0332$; Anzahl der Patienten mit SUE: RR beträgt 0,45 ([95%-KI]: [0,15; 1,39]; $p=0,1654$)). Der Anteil an Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4) war in beiden Behandlungsarmen identisch (jeweils 3,3%). Nur ein Patient wies ein UE auf, das zum Abbruch der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) führte. Das zum Therapieabbruch führende UE war Hautausschlag. Es handelte sich um ein schweres UE, das nach Absetzen der Studienmedikation wieder abgeklungen ist.

Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT

Bei der Detailanalyse aller UE nach SOC und PT für die Studie VX19-445-116 ergeben sich signifikante Vorteile für die Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (RR 0,64 ([95%-KI]: [0,46; 0,90]; $p=0,0110$)). Insbesondere das PT Schmerzen im Oropharynx der SOC

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums trat deutlich seltener unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf (RR 0,25 ([95%-KI]: [0,08; 0,86]; $p=0,0270$); auch das PT Husten kam unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) seltener vor (RR 0,55 ([95%-KI]: [0,32; 0,94]; $p=0,0297$)).

Des Weiteren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR 0,65 ([95%-KI]: [0,43; 0,98]; $p=0,0398$)). Für das PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose dieser SOC zeigen sich erhebliche Vorteile für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor). Der Anteil an Patienten mit Ereignis im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm betrug lediglich 1,7%; im Placebo-Arm dagegen 26,2%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (RR 0,06 ([95%-KI]: [0,01; 0,46]; $p=0,0066$)). Wie bereits zuvor im Abschnitt der Morbidität erwähnt (siehe Fazit zur Morbidität), handelt es sich bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF um neu auftretende Beschwerden und/oder Symptome oder Verschlechterungen von existierenden Beschwerden/Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen. Häufig sind pulmonale Exazerbationen Ursache für Lungenschäden oder den Tod [39-43]. Eine Verhinderung bzw. Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen wird vom G-BA als Verbesserung des therapielevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird [44]. Durch einen frühen Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren kann eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion vermieden werden. Angesichts der besonderen Belastung durch pulmonale Exazerbationen sind die Ergebnisse, die in der Studie VX19-445-116 unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreicht wurden, von besonderer Bedeutung. Hervorzuheben ist zudem, dass im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm bei ca. 74 der Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotikatherapie bekamen, auch im Verlauf der Studie keine Antibiotikatherapie verabreicht wurde. Im Placebo-Arm waren es ca. 33% der Patienten, die während der Studie keine Antibiotikatherapie erhielten. Bei Betrachtung der Patienten, die zu Studienbeginn keine i.v. Antibiotikatherapie bekamen, wurde bei keinem der Patienten im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm im Verlauf der Studie eine i.v. Antibiotikatherapie verabreicht. Im Placebo-Arm waren es ca. 86% der Patienten, die auch im Verlauf der Studie weiterhin keine i.v. Antibiotikatherapie erhielten.

Neben den Vorteilen in den SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigten sich zudem Vorteile in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (RR 0,60 ([95%-KI]: [0,39; 0,94]; $p=0,0252$)). Insbesondere für das PT Abdominalschmerz der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigten sich Vorteile zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (RR 0,30 ([95%-KI]: [0,12; 0,76]; $p=0,0111$)).

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der häufigen SUE; zudem traten keine schweren UE auf, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.

Die zuvor beschriebenen Vorteile für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), werden als bedeutsame Vermeidung von UE eingestuft und begründen damit einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den UE von besonderem Interesse (erhöhte Transaminasewerte, Hautausschlag).

Fazit zur Sicherheit/Verträglichkeit

Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erwies sich allgemein als sicher und gut verträglich. Unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) können insgesamt UE vermieden werden. Insbesondere hinsichtlich des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose ergab sich ein sehr deutlicher Effekt zu einer geringeren Häufigkeit unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo (RR 0,06 ([95%-KI]: [0,01; 0,46]; p=0,0066)). Diese für die Krankheitsprogression relevante und für Patienten unmittelbar wahrnehmbare Reduktion von pulmonalen Exazerbationen ist ein deutlicher Hinweis der zusätzlichen Wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo (bzw. BSC).

Auch in der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 erwies sich Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten mit F508del/MF-Mutation von 6 bis 11 Jahren allgemein als sichere und gut verträgliche Therapie:

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von UE zeigten sich im Rahmen der Studie VX18-445-106 keine Auffälligkeiten. Bei einem Patient trat ein SUE auf⁵, kein Patient wies ein schweres UE (Grad 3 oder 4) auf. Lediglich ein Patient brach aufgrund von erythematösem Hautausschlag die Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ab. Auch während der weiteren 24-wöchigen Behandlung in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 zeigte sich, dass die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) allgemein sicher und gut verträglich ist: Während dieser Phase wiesen zwei Patienten ein SUE auf, es traten keine schweren UE (Grad 3 oder 4) oder UE, die zum Therapieabbruch führten, auf.

In der Studie VX18-445-106 traten am häufigsten die UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (73,0%) auf, wobei das häufigste PT Husten (35,1%) war. Auch Ereignisse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten häufig auf (48,7%) sowie UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (35,1%). In der

⁵ Der Patient wies folgende PT auf, die als SUE eingestuft wurden: Infektion mit Metapneumovirus, Pneumonie und Rhinovirusinfektion [54].

Verlängerungsstudie VX19-445-107 traten am häufigsten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (42,2%).

Während der Studie VX18-445-106 wiesen lediglich 5,4% der Patienten erhöhte Transaminasewerte auf. Kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer. Einen Hautausschlag wiesen 21,6% der Patienten auf; auch hier war kein Ereignis schwerwiegend oder schwer. Infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose wiesen nur 3 von 37 Patienten (8,1%) auf; kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer. Unter der 24-wöchigen Verlängerung der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (Verlängerungsstudie VX19-445-107) wiesen 5 der 64 Patienten erhöhte Transaminasewerte (7,8%) auf, die Anzahl an Patienten mit Hautausschlägen verringerte sich (3,1%); auch hier war kein Ereignis schwerwiegend oder schwer. In der Verlängerungsstudie wies ein Patient das PT infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose auf. Auch hier unterstreichen die Daten die Wichtigkeit einer frühen Intervention mit einem CFTR-Modulator, durch die eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion vermieden werden kann.

Zusammenfassend können in allen für die Nutzenbewertung relevanten Studien (VX19-445-116, VX18-445-106, VX19-445-107) bei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, durchweg sehr gute Ergebnisse unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit erzielt werden. Über alle Studien hinweg liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor. Im Vergleich zur zVT werden unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) Vorteile in der Sicherheit/Verträglichkeit gesehen; insbesondere wird eine verringerte Inzidenz infektiöser pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose beobachtet. Für die Kategorie **Sicherheit/Verträglichkeit** liegt daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** vor.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patienten mit F508del/MF-Mutation schreitet aufgrund des fast vollständigen Fehlens der CFTR-Funktion die CF-Erkrankung sehr schnell voran. Bisher stehen für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, ausschließlich symptomatische Therapien im Sinne einer BSC zur Verfügung. Daher besteht ein bisher nicht gedeckter hoher medizinischer Bedarf für diese Patienten. 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. Die Daten der RCT VX19-445-116, ergänzt durch die Daten der Zulassungsstudie VX18-445-106 und deren Verlängerungsstudie Studie VX19-445-107 zeigen, dass Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren positive, patientenrelevante Effekte hat und deutliche Vorteile gegenüber der zVT aufweist. Mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) steht für CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation erstmalig eine kausale Therapie zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf zu decken vermag: Durch das Wirkprinzip von Ivacaftor (zuzüglich

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) profitiert der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus. Die Daten der 6 bis 11-jährigen Patienten mit F508del/MF-Mutation zu den Wirksamkeitsparametern und zur Sicherheit/Verträglichkeit weisen gleichgerichtete Effekte zu den älteren Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation auf. Dies ist umso beachtenswerter, da ältere Patienten aufgrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung eine schlechtere Ausgangslage haben. Für Patienten ab 12 Jahren hat der G-BA Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf Basis der sehr guten Evidenz und der Diskussion im Stellungnahmeprozess mit den klinischen Experten einen Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen zugesprochen [23, 25]. Von klinischen Experten wird die Kombinationstherapie als der neue Standard in der CF-Therapie erachtet. [55].

Die Daten der Studie VX19-445-116 ergeben in der Kategorie Morbidität auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte für die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gegenüber der zVT BSC insgesamt einen Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**, der vor allem in der absoluten Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels LCI_{2,5} und FEV₁%), der absoluten Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) von Wachstumsparametern, dem deutlichen Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, sowie den Verbesserungen in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R begründet ist. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen numerische Vorteile gegenüber der zVT vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) überwiegend verbessert, erreicht aber noch keine statistische Signifikanz. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gegenüber der zVT BSC hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität daher nicht belegt.

In beiden Behandlungsarmen traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten mit F508del/MF-Mutation beruht, veranschaulicht eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patienten, die mit einer Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ab dem sechsten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu BSC gesteigert werden kann (geschätzter Zugewinn von 25,6 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100% bzw. von 25,2 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung und einer Therapiepersistenz von 99,93%).

Es liegt ein sehr gutes Sicherheit-/Verträglichkeitsprofil vor. Im Vergleich zur zVT werden unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) Vorteile in der Sicherheit/Verträglichkeit gesehen; insbesondere wird eine verringerte Inzidenz infektiöser pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose beobachtet. Für die Kategorie

Sicherheit/Verträglichkeit liegt daher ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Summarisch ergibt sich in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv für **Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet A** gegenüber der zVT BSC ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit F508del/MF-Mutation	
Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das Arzneimittel Kalydeco[®] (Ivacaftor) ist zugelassen im Rahmen einer Kombinationsbehandlung, bei der Ivacaftor gemeinsam mit der Festkombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor⁶) gegeben wird (Ivacaftor [zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor]) [1, 2]. Die Kombinationstherapie Ivacaftor – in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio[®]) entspricht der Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco[®]). In den nachfolgenden Tabellen wird die Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zur besseren Lesbarkeit nur mit IVA/TEZ/ELX abgekürzt. Die Kombinationstherapie ist seit August 2020 für die Behandlung der zystischen Fibrose (cystic fibrosis, CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (minimal

⁶ In Studien- und Zulassungsunterlagen ist teilweise die Reihenfolge der drei Wirkstoffe Ivacaftor (IVA), Tezacaftor (TEZ) und Elexacaftor (ELX) verändert. So ist dort häufig die Bezeichnung ELX/TEZ/IVA zu finden, welche ebenfalls für die Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor steht.

function, MF)-Mutation aufweisen, von der europäischen Zulassungsbehörde zugelassen. Im April 2021 wurde das Anwendungsgebiet erweitert. Das entscheidende Kriterium für die sachgerechte Anwendung ist nun das Vorhandensein mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen [3, 4]. Zum 07. Januar 2022 wurde die Zulassung für die jüngeren Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erteilt, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Das im vorliegenden Dossier dargestellte Anwendungsgebiet A umfasst dabei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die mit einer Minimalfunktion des CFTR-Proteins assoziiert ist. Diese werden fortlaufend bezeichnet als Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen oder kurz als Patienten mit F508del/MF-Mutation.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zur Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, mit F508del/MF-Mutation, gegenüber der zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit darzustellen. Bei der Kombinationstherapie Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (orphan drug designation) [5, 6]. Mit der Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Dossiers durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22. März 2019 unterliegt Ivacaftor den Anforderungen einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V [7].

Patientenpopulation

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

Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Elexacaftor/Tezacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) [1, 2].

Für die Nutzenbewertung wird entsprechend der mit dem G-BA abgestimmten Aufteilung für die Patienten ab 12 Jahren in die folgenden fünf Anwendungsgebiete unterschieden:

- Anwendungsgebiet A: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions (minimal function, MF)-Mutation aufweisen (Modul 4 A)

- Anwendungsgebiet B: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Modul 4 B)
- Anwendungsgebiet C: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen (Modul 4 C)
- Anwendungsgebiet D: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions (residual function, RF)-Mutation aufweisen (Modul 4 D)
- Anwendungsgebiet E: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (Modul 4 E)

Im vorliegenden Modul A wird diejenige Teilpopulation adressiert, die eine F508del/MF-Mutation aufweist.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Einnahme zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (37,5 mg/25 mg/50 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥30 kg) und der zusätzlichen Einnahme einer Tablette Ivacaftor (75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg; 150 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥30 kg) am Abend, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2].

Als zVT für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, wird BSC herangezogen, welche im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27.02.2020 im Rahmen des Nutzendossiers für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ab dem Alter von 12 Jahren mit gleichem Genotyp festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2019-B-257) [8]. Als BSC wird dabei diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-Richtlinie), unter Ausschöpfung aller diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Vertex geht davon aus, dass diese zVT auch bei Patienten von 6 bis 11 Jahren Bestand hat, da seit der G-BA-Beratung keine weiteren Wirkstoffe im genannten Indikationsgebiet zugelassen wurden.

Das Vorhandensein und die Umsetzung der zVT werden bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studien mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ausführlich dargestellt.

Bei allen Patienten mit CF sollte eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von BSC erfolgen – auch zusätzlich zu einer Therapie mit CFTR-Modulatoren [8]. Im vorliegenden Modul 4 A wird bei der

Evidenzdarstellung nicht jedes Mal erneut auf die zusätzliche Gabe von BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Kombinationstherapie weiterhin als Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bezeichnet und die Komparatortherapie als Placebo.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Morbidität

- Absolute Veränderung des LCI_{2,5}
- Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)
- Absolute Veränderung der Wachstumsparameter
 - Absolute Veränderung des BMI
 - Absolute Veränderung des BMI z-Score
 - Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score
 - Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration
- Pulmonale Exazerbationen:
 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
- Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens:
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens:
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]

- Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]
- Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
- Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version]
- Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]
- Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
- Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
- Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
- Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]

Mortalität

- Anzahl der Todesfälle

Sicherheit/Verträglichkeit

- Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:
 - Anzahl der Patienten mit UE
 - Anzahl der Patienten mit SUE
 - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)
 - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
- Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:
 - Erhöhte Transaminasewerte
 - Hautausschlag
 - Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

Studientypen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, liegt eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Placebo (VX19-445-116) vor, sowie die Zulassung begründende einarmige Studie VX18-445-106. Die Nutzenbewertung erfolgt durch die Darstellung und Diskussion der Ergebnisse dieser beiden Studien. Ergänzend werden zudem die Ergebnisse der Studie VX19-445-107 dargestellt, bei der es sich um eine Verlängerungsstudie zur Studie VX18-445-106 handelt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT, da sie den höheren Evidenzgrad besitzt; ergänzend werden die Daten der Zulassungsstudie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 herangezogen, da diese als unterstützende Evidenz wichtige Ergebnisse zum längerfristigen Verlauf der patientenrelevanten Endpunkte liefern.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT

	Einschlusskriterium	Einschlussgrund	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Population	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen	E1	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und anderem Genotyp als heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine MF-Mutation auf dem zweiten Allel oder	A1

	Einschlusskriterium	Einschlussgrund	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
			Patienten mit CF mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Mutationen haben und die <6 oder >11 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	
Intervention	<p>Für Patienten <30 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor/ 25 mg Tezacaftor/ 50 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2] <p>Für Patienten ≥30 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (mit jeweils 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2] 	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichstherapie	BSC	E3	Andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	<p>Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl.</p> <ul style="list-style-type: none"> Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Mortalität Sicherheit/Verträglichkeit <p>sind berichtet</p>	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	E6	Weniger als 24 Wochen	A6

	Einschlusskriterium	Einschlussgrund	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Studienstatus	Studie abgeschlossen ^a	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A8
<p>a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und für die Ergebnisse von Interimsanalysen vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründung der einzelnen Kriterien

Patientenpopulation

Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren entsprechen der Zulassungs- und damit der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels. Die in Modul 4 A zu beurteilende Population der Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, entspricht damit einer Teilpopulation der Zielpopulation.

Intervention

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels. Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Einnahme zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (37,5 mg/25 mg/50 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥30 kg) und der zusätzlichen Einnahme einer Tablette Ivacaftor (75 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg; 150 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥30 kg) am Abend, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2].

Vergleichstherapie

Als zVT für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, wird BSC herangezogen, welche im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27.02.2020 im Rahmen des Nutzendossiers für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ab dem Alter von 12 Jahren mit gleichem Genotyp festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2019-B-257) [8]. Vertex geht davon aus, dass diese zVT auch bei Patienten von 6 bis 11 Jahren Bestand hat, da seit der G-BA-Beratung keine weiteren Wirkstoffe im genannten Indikationsgebiet zugelassen wurden.

Endpunkte

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

Studientyp

Es wird nach RCT gesucht, um den höchstmöglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen. Darüber hinaus wird zusätzlich auch nach nicht randomisierten Studien gesucht, um die Vollständigkeit der Evidenz zu gewährleisten (siehe Tabelle 4-6).

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 EMA zur Zulassung neuer Medikamente bei CF [56].

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

Es gelten für die Suche nach nicht randomisierten Studien die in Tabelle 4-6 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Diese sind bis auf die Vergleichstherapie sowie den Studientyp analog zur Suche nach RCT, welche in Tabelle 4-5 dargestellt sind.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselktion für nicht randomisierte Studien

	Einschlusskriterium	Einschlussgrund	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Population	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen	E1	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und anderem Genotyp als heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine MF-Mutation auf dem zweiten Allel oder Patienten mit CF mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Mutationen haben und	A1

	Einschlusskriterium	Einschlussgrund	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
			die <6 oder >11 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	
Intervention	<p>Für Patienten <30 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor /25 mg Tezacaftor/50 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2] <p>Für Patienten ≥30 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (mit jeweils 75 mg Ivacaftor /50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [1, 2] 	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	Nicht zutreffend	E3	Nicht zutreffend	A3
Endpunkte	<p>Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl.</p> <ul style="list-style-type: none"> Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Mortalität Sicherheit/Verträglichkeit <p>sind berichtet</p>	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	Keine Einschränkung auf RCT	E5	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I-Studien	A5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	E6	Weniger als 24 Wochen	A6
Studienstatus	Studie abgeschlossen ^a	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und	A7

	Einschlusskriterium	Einschlussgrund	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
			Ergebnisse liegen noch nicht vor	
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A8
<p>a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und für die Ergebnisse von Interimsanalysen vorliegen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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.

Eine systematische Literaturrecherche zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet erfolgt in den folgenden Datenbanken:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Database of Abstracts of Reviews of Effects
- Health Technology Assessment
- NHS Economic Evaluation Database

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

Die Literaturrecherche in den Datenbanken – wie in Anhang 4-A beschrieben – wurde allgemein gehalten, d. h. ohne Einschränkung auf RCT, um die komplett verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet zu erfassen. Die vollständigen Suchprofile sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach weiterer Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

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

Eine Recherche in den Studienregistern zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet wird in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach weiterer Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen⁷. 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.

Die Internetseite des G-BA wird nach in der Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation durchsucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer werden 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

⁷ 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

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

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

Dasselbe Vorgehen wird für die Treffer aus den Studienregistern bzw. der Internetseite des G-BA angewendet. Diese zusätzlichen Quellen werden in einem zweiten Schritt ebenfalls – sofern verfügbar – gesichtet und auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Studienregistern untersucht. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F auf Studien- sowie auf Endpunktebene für eingeschlossene RCT.

Im Falle des Einschlusses nicht randomisierter Studien oder sogenannter weiterer Untersuchungen erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials – soweit zutreffend – ebenfalls 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)⁸. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁹ bzw. STROBE-Statements¹⁰ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

Im Falle des Einschlusses nicht randomisierter Studien oder sogenannter weiterer Untersuchungen werden diese ebenfalls anhand der Anforderungen des CONSORT-Statements – sofern die einzelnen Items zutreffen – beschrieben und in Anhang 4-E aufgeführt. Informationen zu den Items werden den Studienunterlagen entnommen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

⁸ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

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

Studie VX19-445-116

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter zu Baseline (MW±SD, Median, Spanne)
- Körpergewicht (MW±SD, Median, Spanne, <30 kg, ≥30 kg)
- Körpergewicht z-Score (MW±SD, Median, Spanne)
- Körpergröße (MW±SD, Median, Spanne)
- Körpergröße z-Score (MW±SD, Median, Spanne)
- BMI (MW±SD, Median, Spanne)
- BMI z-Score (MW±SD, Median, Spanne)
- Abstammung (kaukasisch, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen, andere, mehrere)
- Ethnie (hispanisch/lateinamerikanisch, nicht hispanisch/lateinamerikanisch, nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen)
- Land (Australien, Kanada, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Israel, Niederlande, Spanien, Schweiz, UK)
- FEV₁% (MW±SD, Median, Spanne, <70, ≥70-≤90, >90)
- Schweißchlorid-Konzentration (MW±SD, Median, Spanne)
- CFQ-R-Atemwegsdomäne [Kinder-Version] (MW±SD, Median, Spanne)
- LCI_{2,5} (MW±SD, Median, Spanne, <10, ≥10)
- Vorbehandlung mit Dornase alpha (ja, nein)
- Vorbehandlung mit Azithromycin (ja, nein)

- Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie (ja, nein)
- Vorbehandlung mit Bronchodilatoren (ja, nein)
- Inhalation von Bronchodilatoren in Vortherapie (ja, nein)
- Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in der Vortherapie (ja, nein)
- Inhalation von Kortikosteroiden in der Vortherapie (ja, nein)

Ergänzend werden Begleittherapien (Antibiotikatherapie, Physiotherapie, inhalative Medikation und CF-bezogene Medikation) sowie die Beobachtungsdauern pro Endpunkt dargestellt.

Studie VX18-445-106 und Verlängerungsstudie VX19-445-107

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter zu Baseline (MW±SD, Median, Spanne)
- Körpergewicht (MW±SD, Median, Spanne, <30 kg, ≥30 kg)
- Körpergewicht z-Score (MW±SD, Median, Spanne)
- Körpergröße (MW±SD, Median, Spanne)
- Körpergröße z-Score (MW±SD, Median, Spanne)
- BMI (MW±SD, Median, Spanne)
- BMI z-Score (MW±SD, Median, Spanne)
- Genotyp (hF508del-Mutation, F508del/MF-Mutation)
- Abstammung (kaukasisch, asiatisch, nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen)
- Ethnie (hispanisch/lateinamerikanisch, nicht hispanisch/lateinamerikanisch, nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen)
- Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])
- FEV₁% (MW±SD, Median, Spanne, <70, ≥70-≤90, >90, fehlend)
- Schweißchlorid-Konzentration (MW±SD, Median, Spanne)
- CFQ-R-Atemwegsdomäne [Kinder-Version] (MW±SD, Median, Spanne)
- LCI_{2,5} (MW±SD, Median, Spanne)
- Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren (ja, nein)
- Vorbehandlung mit Dornase alpha (ja, nein)
- Vorbehandlung mit Azithromycin (ja, nein)
- Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie (ja, nein)
- Vorbehandlung mit Bronchodilatoren (ja, nein)

- Inhalation von Bronchodilatoren in Vortherapie (ja, nein)
- Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in der Vortherapie (ja, nein)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)

Ergänzend werden Begleittherapien (Antibiotikatherapie, Physiotherapie, inhalative Medikation und CF-bezogene Medikation) sowie die Beobachtungsdauern pro Endpunkt dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Morbidität

Absolute Veränderung des LCI_{2,5}

Bei Kindern mit CF ist eine regelmäßige Überprüfung der Lungenfunktion ein wichtiger Bestandteil der klinischen Versorgung [10]. Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege. Die Lungenfunktion kann mittels unterschiedlicher Messmethoden überprüft werden. Traditionell wurde hierfür primär die Spirometrie verwendet, um beispielsweise Parameter wie das sogenannte FEV₁ zu bestimmen [57]. In den letzten Jahren zeigte sich, dass sich insbesondere bei Kindern für die frühe Diagnose von strukturellen Lungenveränderungen der sogenannte Gasauswaschtest eignet (Multiple-Breath Washout Test, MBW-Test) [11]. Der MBW-Test – den es als Methode bereits seit über 60 Jahren gibt [58] – ist inzwischen sehr gut erforscht und von der Gerätetechnik entwickelt, so dass er in der Routine einsetzbar ist [12]. Seit 2013 existiert ein Konsensus-Statement der European Respiratory Society (ERS) und der American Thoracic Society (ATS) zum Gasauswaschtest [59], wodurch der Test als standardisiert eingeschätzt werden kann [60]. Für die Messung der Ventilationsinhomogenität als einer diagnostisch und prognostisch extrem wichtigen frühen Veränderung der Lunge (vor allem in den kleinen Atemwegen) hat sich insbesondere für Kinder mit CF in den vergangenen ca. 10 Jahren der LCI als der wichtigste Parameter des Gasauswaschtests herauskristallisiert [11]. Er misst, wie oft das Lungenvolumen (während des „Auswaschvorgangs“) umgewälzt werden muss, um ein bestimmtes Markergas (je nach Verfahren unterschiedliche), auszuwaschen. Konkret wird die Zahl der Lungenumsätze bei der Ruheatmung gemessen, die benötigt werden, um die Konzentration des Markergases auf 2,5% (ein Vierzigstel) der Ausgangskonzentration zu senken [60]. Dieser Wert wird als LCI_{2,5} bezeichnet und im vorliegenden Nutzendossier dargestellt. Anschaulich ausgedrückt, hält eine geschädigte Lunge, insbesondere durch verlegte oder kollabierte kleine Atemwege, beim Ausatmen mehr sauerstoffarme (bzw. mit Markergas markierte) Atemluft zurück als eine gesunde. Mit dem LCI kann sensitiver und in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden [10], ob bzw. inwieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Insbesondere bei Kindern hat die Messung des LCI besondere Bedeutung, da bei Kindern mit CF die Lungenfunktion, gemessen mittels Spirometrie (z. B. FEV₁), oft noch nicht merklich reduziert ist, aber dennoch bereits Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (z. B. Magnetresonanztomografie oder Computertomografie) erkennbar sind und somit die

Ventilationshomogenität bereits beeinträchtigt ist. Zudem ist bei Kindern eine zuverlässige und reproduzierbare spirometrische Messung generell schwer zu realisieren [11]. Darin ist die prinzipielle Patientenrelevanz des LCI begründet. Im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde deutlich, dass der Endpunkt $LCI_{2,5}$ zur Erfassung von frühen Veränderungen der CF in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wurde er als relevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung vom G-BA herangezogen [13].

Für den LCI konnte eine hohe kurz- und längerfristige Reproduzierbarkeit bei Gesunden und Patienten mit CF gezeigt werden [10]; der Variationskoeffizient liegt meist unter oder um die 5% [61]. Es existieren Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) [61]: So liegt beispielsweise der mittlere $LCI_{2,5}$ -Score bei gesunden Kindern (im Alter zwischen 6 und 16 Jahren) bei 6,5 während er bei Kindern mit CF (im Alter zwischen 6 und 12 Jahren) mit 11,5 bereits deutlich erhöht ist [10] und sich damit auch sehr deutlich außerhalb des Normalbereichs des $LCI_{2,5}$ für diese Altersgruppe befindet ($LCI_{2,5}$ -Normalbereich 5,3 bis 7,3) [62, 63].

Bezüglich der Sensitivität ist der LCI der Computertomografie vergleichbar und empfindlicher als der FEV_1 und insbesondere für Kinder im Vorschul- bzw. Schulalter besonders geeignet [64]. Ein pathologisch erhöhter LCI ist diagnostisch und prognostisch relevant, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden (wenn sie noch nicht über eine Lungenfunktionseinschränkung anhand des FEV_1 messbar sind) vorhersagen [65-67] und sowohl spätere Lungenfunktionsverschlechterungen als auch die Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann [11, 64, 67, 68]. In einer Regressionsanalyse zeigte sich bei Kindern und Jugendlichen nur der LCI z-Score als statistisch signifikante prädiktive Variable für die zukünftige Rate pulmonaler Exazerbationen im darauffolgenden Jahr, nicht aber der FEV_1 z-Score, der FEF_{25-75}^{11} z-Score oder der CFQ- R_{Resp} . [67]. Zusätzlich erwies sich auch das LCI-Quartil als statistisch signifikant mit der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation verknüpft – und das sogar in der Teilstichprobe der CF-Patienten mit normalem FEV_1 [67]. Auch die Schwere der CF-Mutation, d. h. der Grad der biologisch verfügbaren CFTR-Restaktivität, hat Einfluss auf den LCI, sowohl hinsichtlich dessen Höhe als auch der Progressionsgeschwindigkeit [69]. Außerdem korreliert der Parameter mit dem Risiko für eine Lungentransplantation sowie für einen frühen Tod [70]. Diese Erkenntnisse belegen, dass der LCI multidimensionale Aspekte des Krankheitsbildes der CF gerade bei jungen Patienten abzubilden und diese zuverlässig und sensitiv zu messen vermag. Diese Ergebnisse stützen die Patientenrelevanz dieses Parameters.

Die Kenntnis des LCI erlaubt es pathologische Lungenfunktionsveränderungen bei CF früher zu erkennen als mit der spirometrischen Bestimmung des $FEV_1\%$, der im Schulkindalter oft lange noch normal erscheint [71]. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit der frühen Detektion

¹¹ FEF_{25-75} steht für den maximalen expiratorischen Fluss bei 25%-75% der forcierten Vitalkapazität bzw. für die maximale Atemstromstärke nach Ausatmung von 25%-75% der forcierten Vitalkapazität.

von Lungenschäden und der Überwachung einer frühen Intervention. Daraus wiederum ergeben sich eine bessere Lebensqualität und Prognose über die Lebenszeit von CF-Patienten.

Operationalisierung

In der Studie VX18-445-106¹² und der Studie VX19-445-116 wurden zu jeder Visite mehrere Messwiederholungen durchgeführt anhand derer zentral ein LCI_{2,5}-Wert bestimmt wurde. Falls für eine Visite nur eine verwertbare Messung vorlag, wurde der LCI_{2,5}-Wert nicht berechnet. Falls mehr als eine verwertbare Messung vorlag, wurde der MW dieser Messungen herangezogen.

Die Messung sollte jeweils vor der Bronchodilatation erfolgen und war daher definiert als Untersuchung bei einem Patienten,

- der die Anwendung seiner kurzwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als 12 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte.

Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test gemäß folgenden Vorgaben erfolgen:

- Falls der MBW-Test 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 ein MBW-Test 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 der MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden MBW-Tests sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden.
- Für jeden MBW-Test wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.

¹² In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 erhoben und operationalisiert.

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Auch das mittels Spirometrie erhobene FEV₁ kann wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF liefern. FEV₁ wird als Endpunkt gemäß der aktuellen Richtlinie der EMA für Arzneimittel bei der CF verwendet. In dieser wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁ als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen [56]. Zudem ist der FEV₁ ein etablierter Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität (siehe Abschnitt 4.5.4). Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA-Beratung zu einem anderen CFTR-Modulator (Lumacaftor/Ivacaftor) FEV₁ als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie den BMI sowie die Häufigkeit von Exazerbationen), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [72].

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%) [56].

Operationalisierung

Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte in der Studie VX18-445-106¹³ und der Studie VX19-445-116 nach den Richtlinien der ATS/ERS [73] sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.

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

- der die Anwendung seines kurzwirksamen Bronchodilatoren (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.

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

¹³ In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 erhoben und operationalisiert.

- 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.

Die Normierung des FEV₁ erfolgte nach den Standards der Global Lung Initiative (GLI) [74]. Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet.

Absolute Veränderung der Wachstumsparameter

(BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score)

BMI, Körpergewicht und Körpergröße stellen bei Kindern mit CF wichtige Morbiditätsparameter dar, um den Entwicklungszustand bzw. das Ausmaß von potenziellen Entwicklungsstörungen zu beurteilen. Die Untersuchung entsprechender physiologischer Parameter in pädiatrischen CF-Studien wird auch in der aktuellen Richtlinie der EMA empfohlen [56]. Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA-Beratung zu einem anderen CFTR-Modulator (Lumacaftor/Ivacaftor) den BMI als wichtigen Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [72].

Die Betrachtung der z-Scores, die in Bezug auf das Alter und das Geschlecht der Kinder standardisiert wurden, ermöglicht eine objektive Einschätzung, inwieweit ihr normales Wachstum oder die Gewichtszunahme beeinträchtigt sind. Der z-Score eines Patienten beschreibt jeweils, um wie viele SD sein Messwert vom MW bzw. Median der Referenzpopulation abweicht. Bei Kindern ohne CF gilt ein z-Score von -2 (entspricht der 3. BMI-Perzentile) allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [75]. Bei Kindern mit CF (Schulkindern 5 bis 18 Jahre) wird als Grenzwert für eine interventionspflichtige Unterernährung die 15. BMI-Perzentile angesehen, ein anhaltender Gewichtsverlust über einen Zeitraum von 2-3 Monaten oder ein Gewichtsstillstand über einen Zeitraum von 6 Monaten oder mehr. Für alle Kinder und Jugendliche wird das Einhalten einer BMI-Perzentile von ≥ 50 empfohlen [37, 38]. Vom G-BA wird der BMI z-Score sowie der BMI im Allgemeinen als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit CF erachtet [13, 76]. Zudem wurde der BMI in früheren G-BA-Beschlüssen als patientenrelevanten Morbiditätsparameter eingeschätzt [15-17, 77].

Operationalisierung

Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte in der Studie VX18-445-106¹⁴ und der Studie VX19-445-116 zu jedem Studienzeitpunkt. Die Messungen wurden vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen.

Der BMI wurde anhand folgender Gleichung berechnet:

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

Für die Alters- und Geschlechtsstandardisierung des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI wurden jeweils anhand der Wachstumsdiagramme des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm) die z-Scores mit folgender Formel bestimmt:

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

Dabei stellt X den Rohwert der jeweiligen Messgröße dar. Die Parameter L, M und S bezeichnen die Schiefe, den Median und den Variationskoeffizient aus den Angaben des CDC.

Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Messung der Chloridionenkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität in vivo und stellt das häufigste Werkzeug bei der Diagnosesicherung 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 Chloridionenkonzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend rück-resorbiert, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt [78]. Eine Chloridionenkonzentration im Schweiß von 60 mmol/L wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/L als normal betrachtet werden [31].

Die Schweißchlorid-Konzentration stellt einen anerkannten Biomarker dar, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert [18] und auf Populationsebene zudem mit der Mortalität von CF-Patienten assoziiert ist [19]. Die Analyse

¹⁴ In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 erhoben und operationalisiert.

von Daten eines Patientenregisters konnte ebenso eine konzentrationsabhängige Assoziation zwischen Schweißchlorid und der Mortalität sowie dem klinischen Phänotyp zeigen [19]. Unter BSC ist eine Verbesserung des Schweißchlorids nicht zu erwarten, die Therapie mit CFTR-Modulatoren dagegen bewirkt kausal eine Verbesserung hin zum diagnostischen Grenzbereich, teilweise bis deutlich unterhalb des diagnostischen Schwellenwertes (60 mmol/L) für die pathologische Chloridionenkonzentration und ist somit ein direkter Nachweis der pharmakodynamischen Wirksamkeit am CFTR-Kanal. Rapide und nachhaltige Verminderungen der Chloridionenkonzentration im Schweiß konnten mit CFTR-Modulatoren über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg gezeigt werden.

Der G-BA hat die Schweißchlorid-Konzentration bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt, da diese die Funktionalität des CFTR-Proteins widerspiegelt [15, 17, 23-30]. Dieser Parameter wird verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanalproteins zu beurteilen.

Operationalisierung

In der Studie VX18-445-106¹⁵ und der Studie VX19-445-116 erfolgte die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben (rechter und linker Arm) zu Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 12, Woche 24 und bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridionenbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.

Pulmonale Exazerbationen

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

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod [39-43]. Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung [40]. Dabei fällt bei häufigeren Exazerbationen der FEV₁-Wert der CF-Patienten insgesamt schneller ab [40]. Für Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung gelten analoge Zusammenhänge [79]. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen bei CF-Patienten mit einer erhöhten Mortalität verbunden [39, 40, 80]. Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen diente in maßgeblichen CF-Studien als klinischer Wirksamkeitsendpunkt und bildete eine Grundlage bei der Zulassung zweier Ansätze zur pulmonalen Therapie bei CF [81, 82]. Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen wird vom G-BA als Verbesserung des therapierelevanten Nutzens

¹⁵ In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 erhoben und operationalisiert.

angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird [44]. Zudem misst der G-BA vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression in der Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren besondere Bedeutung zu [13]. Pulmonale Exazerbationen sind in der Indikation CF somit ein patientenrelevanter Endpunkt [17, 23-26, 44, 77]. Auch das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA-Beratung zu einem anderen CFTR-Modulator (Lumacaftor/Ivacaftor) die Häufigkeit von Exazerbationen als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [72].

Operationalisierung

Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll der Studie VX18-445-106¹⁶ definiert als das Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Anzeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) erforderlich machten:

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

Neben der Gesamtheit der pulmonalen Exazerbationen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich auch pulmonale Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig waren sowie eine Hospitalisierung erfordernde pulmonale Exazerbationen betrachtet.

Für die Studie VX19-445-116 wurden pulmonale Exazerbationen nach der jeweiligen Definition des teilnehmenden Zentrums im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit betrachtet.

¹⁶ In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 erhoben und operationalisiert.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

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 Gesundheitszustands anhand multidimensionaler Kriterien erfasst [36, 83] und in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt wird [84-88].

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“, „Rollenfunktion“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“).

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

Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung [33-36].

Operationalisierung

In der Studie VX18-445-106¹⁷ und der Studie VX19-445-116 sollten die Patienten den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16 und 24, bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Für die Patienten wurde die CFQ-R-Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren verwendet. Die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus.

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. Für die Domäne „Atmungssystem“ wird in der Literatur eine Differenz von mindestens 4 Punkten als MCID angegeben [32]. Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Zudem werden für alle Domänen zusätzlich Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten dargestellt, entsprechend den Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers [9]. Die Veränderung bis Woche 24 ist definiert als das arithmetische Mittel aller Veränderungen des

¹⁷ In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 erhoben und operationalisiert.

CFQ-R in der jeweiligen Domäne von Baseline bis Woche 24. Es wird für den CFQ-R keine Gesamtpunktzahl berechnet, die einzelnen Domänen weisen voneinander getrennte Veränderungen der Lebensqualität bzw. der Symptomatik aus.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Die Auswirkungen der CF sind multifaktoriell und betreffen sowohl degenerative physiologische Veränderungen, als auch die Lebensqualität. Dazu gehören Depressionen, sowohl bei den Patienten als auch bei deren Betreuern und Angehörigen [89, 90]. Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar [83].

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 [34].

Die Bewertung der Lebensqualität erfolgt über die entsprechenden Domänen des CFQ-R („körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“, „Rollenfunktion“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“; für eine detaillierte Beschreibung des Fragebogens siehe Abschnitt Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens).

Operationalisierung

Siehe Abschnitt Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens.

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Die Mortalität war in der Studie VX18-445-106¹⁸ und der Studie VX19-445-116 operationalisiert als der Anteil der Patienten, für die innerhalb der Behandlungsphase ein UE gemeldet wurde, das den Tod des Studienteilnehmers verursachte. Des Weiteren wird die Veränderung der Lungenfunktion, dargestellt anhand des FEV₁%, im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung neben ihrer Rolle als Morbiditätsparameter auch als Surrogat für die Mortalität betrachtet (siehe Abschnitt 4.5.4).

Sicherheit/Verträglichkeit

UE werden im Rahmen der Nutzenbewertung als unbedingt patientenrelevant erachtet [9, 91].

¹⁸ In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 erhoben und operationalisiert.

Diese umfassen die Gesamtrate der UE, die während der Behandlung bis Woche 24 auftraten, die häufigen UE nach SOC und PT und UE von besonderen Interesse bis Woche 24.

Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten

In der Studie VX18-445-106¹⁹ und der Studie VX19-445-116 wurde die Anzahl der Patienten erfasst mit mindestens einem

- UE,
- SUE,
- schweren UE (Grad 3 oder 4),
- UE, das zum Therapieabbruch führte,

das bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat. In der Studie VX18-445-106 wurde das PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose als krankheitsbezogenes Ereignis aus der Auswertung der UE ausgeschlossen, da die pulmonale Exazerbation als separater Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurde. In der Studie VX19-445-116 wurden sämtliche Ereignisse in die Berechnung der Gesamtraten der UE eingeschlossen. Für die Studie VX19-445-116 erfolgt allerdings eine ergänzende Auswertung der UE exklusive des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (siehe Anhang 4-G).

Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) zusammengefasst. Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht demnach dem Schweregrad „schwer“ bzw. „potenziell lebensbedrohlich“.

Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT

In der Studie VX18-445-106²⁰ und der Studie VX19-445-116 wurde die Anzahl der Patienten erfasst mit häufigen

- UE nach SOC und PT,
- SUE nach SOC und PT,
- schweren UE (Grad 3 oder 4) nach SOC und PT

bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode).

¹⁹ In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 erhoben und operationalisiert.

²⁰ In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 erhoben und operationalisiert.

Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse

In der Studie VX18-445-106²¹ und der Studie VX19-445-116 wurde die Anzahl der Patienten erfasst mit mindestens einem Ereignis von besonderem Interesse

- erhöhte Transaminasewerte,
- Hautausschlag,

das bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat.

In der Studie VX18-445-106 wurde zudem die Anzahl der Patienten erfasst mit mindestens einem Ereignis von besonderem Interesse

- infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose,

das bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat.

Die jeweils relevanten PT wurden gemäß MedDRA kodiert.

Dargestellte Effektschätzer

Studie VX19-445-116

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der RCT VX19-445-116 dargestellt. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden jeweils das RR inklusive des zugehörigen 95%-KI und des p-Werts berichtet. Zudem wird das OR sowie die RD jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert angegeben. Für Responderanalysen der Wirksamkeitsendpunkte werden zur Berechnung des RR, OR und RD generalisierte lineare Modelle verwendet mit den Kovariablen Behandlung, Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Zur Berechnung des RR wird dabei ein log-Link verwendet, zur Berechnung des OR ein logit-Link und zur Berechnung der RD die natürliche Linkfunktion. Für Endpunkte der Sicherheit/Verträglichkeit werden keine generalisierten Modelle verwendet, die Schätzer werden anhand einer 2x2-Kontingenztafel berechnet. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand der RR statt. Für die Analyse der UE auf SOC- bzw. PT-Ebene wird in diesem Dossier ausschließlich das RR angegeben, OR und RD sind in den Zusatzanalysen mit aufgeführt.

Für kontinuierliche Endpunkte wird der Behandlungseffekt anhand der Differenz der LS MW als Ergebnis eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berichtet. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzmatrix nicht konvergiert, wird eine „compound symmetry“-Kovarianzstruktur verwendet. Ergänzend werden die deskriptiven mittleren Änderungen (inklusive SD) zwischen Studienbeginn und –ende berichtet. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen auf Gruppenebene werden für kontinuierliche Endpunkte

²¹ In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 erhoben und operationalisiert.

die Behandlungseffekte mit Hilfe des standardisierten Hedges' g (berechnet aus dem LS-Schätzer der Mittelwertdifferenz und der gepoolten SD) quantifiziert. Ein Effekt wird als klinisch relevant angesehen, wenn die untere Grenze des 95%-KI des Hedges' g oberhalb von 0,2 liegt (bzw. analog die obere Grenze unterhalb von -0,2) [9].

In das MMRM-Modell geht die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, der Baseline- $LCI_{2,5}$ und das Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥ 30 kg) als Kovariablen ein. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts für die Endpunkte absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$, absolute Veränderung der Lungenfunktion ($FEV_1\%$) und absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration nicht berücksichtigt. Grund hierfür ist, dass nicht erwartet wird, dass für die soeben genannten Endpunkte ein stabiler Zustand („steady state“) zu Tag 15 erreicht wird.

Für kontinuierliche Endpunkte der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird zusätzlich der grafische Verlauf während der Studiendauer dargestellt.

Wenn für kontinuierliche Endpunkte auf individueller Ebene validierte Relevanzschwellen bekannt sind, werden diese Endpunkte dichotomisiert. Zudem werden für alle Domänen des CFQ-R zusätzlich Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten dargestellt, entsprechend den Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers [9]. Die Responderanalysen werden analog zu den dichotomen Endpunkten ausgewertet.

Die eingeschlossene Studie beinhaltet zwei unterschiedliche Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels. Die zwei Dosierungen resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten. Die Darstellung der Effektschätzer erfolgt gemeinsam für beide Dosierungen.

Studie VX18-445-106

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der einarmigen Studie VX18-445-106 dargestellt. Im Rahmen der Zulassung wurde die gemeinsame Auswertung der Patienten mit F508del/MF-Mutation und hF508del-Mutation akzeptiert; dementsprechend sind die Ergebnisse dieser beiden Patientenpopulationen vergleichbar. Für Anwendungsgebiet A dieses Dossiers werden ausschließlich Patienten mit F508del/MF-Mutation betrachtet, für Anwendungsgebiet B dieses Dossiers werden ausschließlich Patienten mit hF508del-Mutation betrachtet. 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 SD) zwischen Studienbeginn und -ende als auch mittels LS-Schätzung als Ergebnisse eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berichtet. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzmatrix nicht konvergiert, wird eine „compound symmetry“-Kovarianzstruktur verwendet. In das MMRM-Modell geht die Visite als fester Effekt und der Baseline-Wert als Kovariable ein. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die

Modellierung einbezogen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts für die Endpunkte absolute Veränderung des LCI_{2,5}, absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) und absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration nicht berücksichtigt. Grund hierfür ist, dass nicht erwartet wird, dass für die soeben genannten Endpunkte ein stabiler Zustand („steady state“) zu Tag 15 erreicht wird.

Für kontinuierliche Endpunkte der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird zusätzlich der grafische Verlauf während der Studiendauer dargestellt.

Wenn für kontinuierliche Endpunkte auf individueller Ebene validierte Relevanzschwellen bekannt sind, werden diese Endpunkte dichotomisiert. Zudem werden für alle Domänen des CFQ-R zusätzlich Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten dargestellt, in Anlehnung an die Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers an Responseschwellen im Fall stetiger Daten [9]. Die Responderanalysen werden analog zu den dichotomen Endpunkten ausgewertet.

Die eingeschlossene Studie beinhaltet zwei unterschiedliche Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels. Die zwei Dosierungen resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten. Die Auswertung wird für beide Dosierungen gemeinsam dargestellt. Die Studie VX18-445-106 besteht aus zwei Teilen (Teil A und Teil B). Teil A ist mit einer Behandlungsdauer von 15 Tagen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden in diesem Nutzendossier nicht weiter dargestellt.

Studie VX19-445-107

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der einarmigen Studie VX19-445-107, der Verlängerungsstudie der Studie VX18-445-106, dargestellt. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden jeweils die Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignissen aufgeführt. Kontinuierliche Endpunkte werden mittels LS-Schätzung als Ergebnisse eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berichtet. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzmatrix nicht konvergiert, wird eine „compound symmetry“-Kovarianzstruktur verwendet. In das MMRM-Modell geht die Visite als fester Effekt und der Baseline-Wert als Kovariable ein. Für die über den Genotyp gepoolte Analyse erfolgt eine zusätzliche Adjustierung nach Genotyp.

Für kontinuierliche Endpunkte wird die Veränderung während der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) und der Verlängerungsstudie VX19-445-107 grafisch dargestellt.

Die eingeschlossene Studie beinhaltet zwei unterschiedliche Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels. Die zwei Dosierungen resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten. Die Auswertung wird für beide Dosierungen gemeinsam dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung²² 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 verwendet²³ 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^{24, 22} 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.

²² 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.

²³ 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.

²⁴ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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 werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Studie VX19-445-116

Es werden keine Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Studie VX18-445-106

Es werden keine Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Studie VX19-445-107

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 4.3.1.3.11).

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.

Studie VX19-445-116

In der eingeschlossenen Studie VX19-445-116 waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant. Im Rahmen der Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung werden nachträglich folgende Subgruppen definiert und analysiert:

- FEV₁% zu Baseline ($\leq 90\%$, $>90\%$)
- Körpergewicht zu Screening (<30 kg, ≥ 30 kg)
- LCI_{2,5} zu Screening (<10 , ≥ 10)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Geografische Region (Europa, Andere [Kanada, Israel, Australien])

Für die Subgruppenanalyse nach FEV₁% zu Baseline wurde ein Trennpunkt von 90% gewählt. Der mediane FEV₁% zu Baseline lag in der Studie VX19-445-116 bei 91,7%. Die Verwendung des Trennpunkts von 90% führt daher zu einer ausgewogenen Größe der Subgruppen. Der FEV₁% bei Baseline beschreibt den Schweregrad der Erkrankung bezüglich der Lungenfunktionseinschränkung. Bei Werten >90% können sogenannte Deckeneffekte auftreten [92], so dass Verbesserungen möglicherweise nicht mehr hinreichend deutlich abgebildet werden können.

Für die Subgruppenanalyse nach Körpergewicht wurde ein Trennpunkt von 30 kg gewählt. Die Dosierung von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erfolgte in der Studie VX19-445-116 gewichtsabhängig. Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg erhielten morgens zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (37,5 mg/25 mg/50 mg) sowie abends zusätzlich eine Tablette Ivacaftor (75 mg). Patienten mit einem Körpergewicht ≥30 kg erhielten morgens zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) sowie abends zusätzlich eine Tablette Ivacaftor (150 mg). Diese verwendete gewichtsabhängige Dosierung entspricht der Zulassung. Die Subgruppenanalyse nach Gewicht bildet die beiden Dosierungsgruppen ab. Zudem diente das Körpergewicht zu Screening (<30 kg, ≥30 kg) in der Studie VX19-445-116 als Stratifizierungsfaktor der Randomisierung.

Für die Subgruppenanalyse nach LCI_{2,5} wurde ein Trennpunkt von 10 gewählt. Der LCI_{2,5} (<10 versus ≥10) diente in der Studie VX19-445-116 als Stratifizierungsfaktor der Randomisierung. Aus diesem Grund wurde eine Subgruppenanalyse nach LCI_{2,5} durchgeführt. Der mediane LCI_{2,5} lag in der Studie VX19-445-116 bei 9,46. Die Verwendung des Trennpunkts von 10 führt daher zu einer ausgewogenen Größe der Subgruppen.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Dossier generell dargestellt, falls ein Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert $p < 0,05$) vorliegt. In allen anderen Fällen wird aufgrund der Menge der Endpunkte und deren Subgruppenanalysen auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.

Die Auswahl der durchzuführenden Subgruppenanalysen folgt den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers [9] und den aktuell gültigen Modulvorlagen für dieses Dossier. Sofern nicht jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Berechnung der Subgruppenergebnisse verzichtet.

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

in diesem Dossier dargestellt, für die sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation zeigt (Interaktions-p-Wert $<0,05$).

Für kontinuierliche Endpunkte wird der Interaktions-p-Wert basierend auf einem MMRM-Modell mit Behandlung, Visite, Subgruppe, Interaktion aus Behandlung und Visite und Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als feste Effekte, sowie Baseline-LCI_{2,5} und das Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥ 30 kg) als Kovariablen berechnet. Für die Subgruppenanalyse nach Körpergewicht zu Screening wird die entsprechende Kovariable aus dem jeweiligen Modell entfernt.

Für die Responderanalysen der Wirksamkeitsendpunkte wird der Interaktions-p-Wert für das RR basierend auf einem generalisierten linearen Modell berechnet mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe sowie Baseline-LCI_{2,5} und das Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥ 30 kg) als Kovariablen. Für die Subgruppenanalyse nach Körpergewicht zu Screening wird die entsprechende Kovariable aus dem jeweiligen Modell entfernt.

Für die Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit wird der Interaktions-p-Wert für das RR basierend auf einem generalisierten linearen Modell berechnet mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.

Für die Analyse der Subgruppen selbst wird das gleiche Modell wie für die Hauptanalyse verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2), mit der Ausnahme, dass für die Subgruppenanalyse nach Körpergewicht zu Screening die entsprechende Kovariable aus dem jeweiligen Modell entfernt wird.

Studie VX18-445-106

In der eingeschlossenen Studie VX18-445-106 waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant, post-hoc erfolgte im Studienbericht eine Subgruppenanalyse nach Genotyp. Die Darstellung dieser Subgruppenanalyse nach Genotyp ist im vorliegenden Dossier aufgrund der getrennten Darstellung der Populationen (Anwendungsgebiet A Patienten mit F508del/MF-Mutation; Anwendungsgebiet B Patienten mit hF508del-Mutation) nicht notwendig. Im Rahmen der Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung werden nachträglich folgende Subgruppen definiert und analysiert:

- FEV₁% zu Baseline ($\leq 90\%$, $>90\%$)
- Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥ 30 kg)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])
- LCI_{2,5} zu Baseline (<10 , ≥ 10)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)

Für die Subgruppenanalyse nach FEV₁% zu Baseline wurde ein Trennpunkt von 90% gewählt. Der mediane FEV₁% zu Baseline lag in der Studie VX18-445-106 bei 89,3%. Die Verwendung des Trennpunkts von 90% führt daher zu einer ausgewogenen Größe der Subgruppen. Der FEV₁% bei Baseline beschreibt den Schweregrad der Erkrankung bezüglich der Lungenfunktionseinschränkung. Bei Werten >90% können sogenannte Deckeneffekte auftreten [92], so dass Verbesserungen möglicherweise nicht mehr hinreichend deutlich abgebildet werden können.

Für die Subgruppenanalyse nach Körpergewicht wurde ein Trennpunkt von 30 kg gewählt. Die Dosierung von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erfolgte in der Studie VX18-445-106 gewichtsabhängig. Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg erhielten morgens zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (37,5 mg/25 mg/50 mg) sowie abends zusätzlich eine Tablette Ivacaftor (75 mg). Patienten mit einem Körpergewicht ≥30 kg erhielten morgens zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) sowie abends zusätzlich eine Tablette Ivacaftor (150 mg). Diese verwendete gewichtsabhängige Dosierung entspricht der Zulassung. Die Subgruppenanalyse nach Gewicht bildet die beiden Dosierungsgruppen ab. Zudem diente das Körpergewicht zu Screening (<30 kg, ≥30 kg) in der Studie VX19-445-116 als Stratifizierungsfaktor der Randomisierung. Aus diesem Grund wurde sowohl für die Studie VX19-445-116 als auch für die Studie VX18-445-106 eine Subgruppenanalyse nach Körpergewicht zu Screening durchgeführt.

Für die Subgruppenanalyse nach LCI_{2,5} wurde ein Trennpunkt von 10 gewählt. Der mediane LCI_{2,5} lag in der Studie VX18-445-106 bei 9,21. Die Verwendung des Trennpunkts von 10 führt daher zu einer ausgewogenen Größe der Subgruppen. Zudem diente der LCI_{2,5} (<10 versus ≥10) in der Studie VX19-445-116 als Stratifizierungsfaktor der Randomisierung. Aus diesem Grund wurde sowohl für die Studie VX19-445-116 als auch für die Studie VX18-445-106 eine Subgruppenanalyse nach LCI_{2,5} durchgeführt.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Dossier dargestellt, falls ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt des jeweiligen Subgruppenfaktors vorliegt. Für alle anderen Endpunkte sind die Subgruppenergebnisse in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern nicht jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Berechnung der Subgruppenergebnisse verzichtet. Dies entspricht den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers [9].

Studie VX19-445-107

Für die ergänzend herangezogene Verlängerungsstudie werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

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 darstellen²⁵. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche²⁶ 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)²⁷ und Rücker (2012)²⁸ 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 ist²⁹.

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).

²⁵ 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.

²⁶ 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.

²⁷ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

²⁸ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

²⁹ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{30, 31, 32}

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

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

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

³⁰ 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.

³¹ 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

³² Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-7: 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
Patienten mit F508del/MF-Mutation					
VX19-445-116	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	IVA/TEZ/ELX, PLA
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.11.2021 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

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

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

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

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

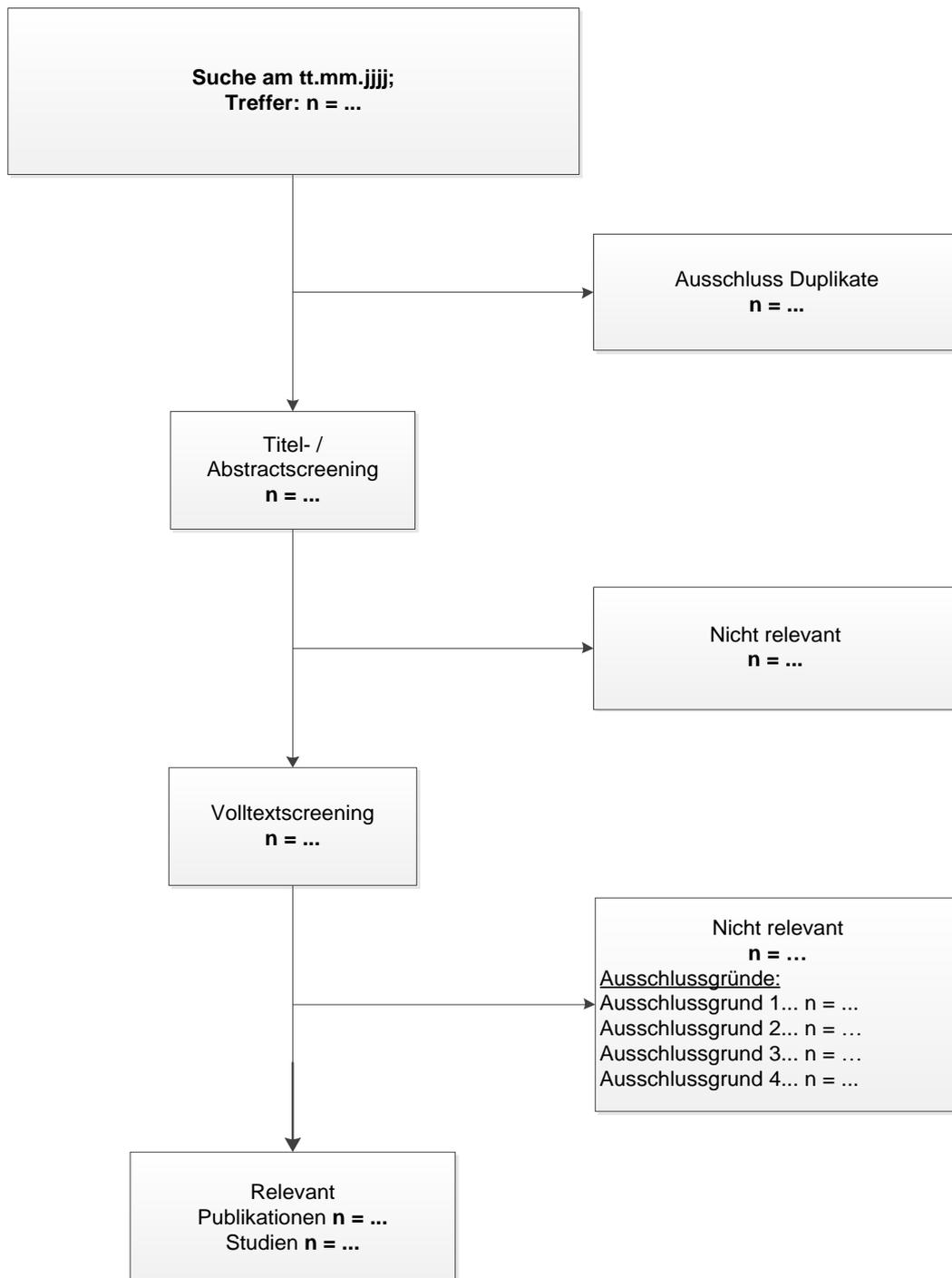


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

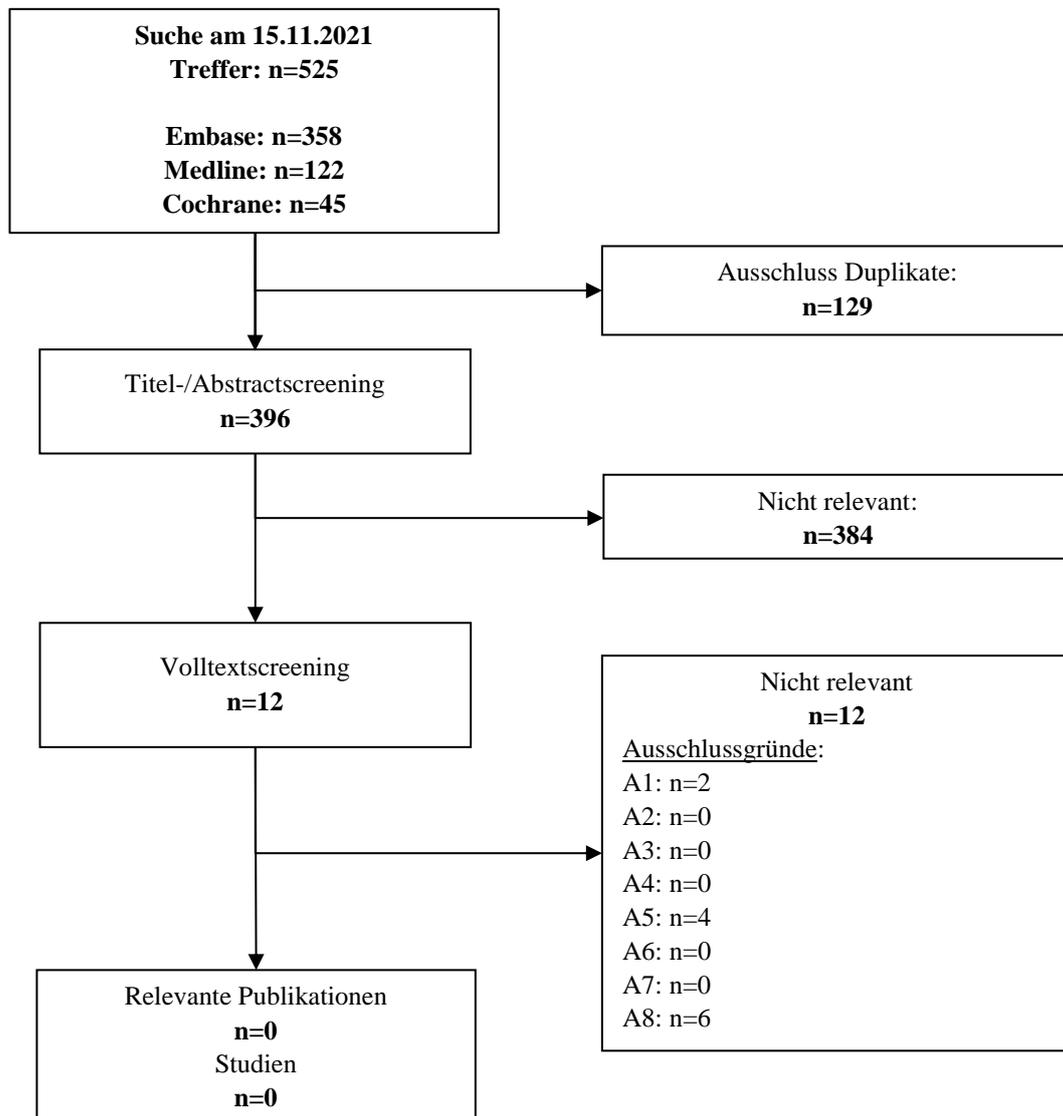


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) 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 4-9: 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)
Patienten mit F508del/MF-Mutation				
VX19-445-116	NCT04353817: [93, 94] EudraCT_2019-003554-86: [95]	ja	nein	abgeschlossen
<p>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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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.

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.11.2021 wieder.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) 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 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.11.2021 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-11: 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])
Patienten mit F508del/MF-Mutation						
VX19-445-116	nein	ja	nein	ja [96]	NCT04353817: [93, 94] EudraCT_2019-003554-86: [95]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>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 4-12: 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
VX19-445-116	RCT, doppelblind, parallel	Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen (F508del/MF-Mutation)	IVA/TEZ/ELX (Körpergewicht <30 kg: 75 mg q12h/ 50 mg qd/ 100 mg qd; Körpergewicht ≥30 kg: 150 mg q12h/100 mg qd/ 200 mg qd) (n=60) PLA (n=61)	Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage	34 Zentren in Europa, Kanada, Israel und Australien 06/2020-05/2021	LCI _{2,5} , FEV ₁ %, Schweißchlorid-Konzentration, CFQ-R, UE
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX19-445-116 [96]</p>						

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

Studie	IVA/TEZ/ELX	PLA	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VX19-445-116	Körpergewicht <30 kg: IVA/TEZ/ELX 75 mg q12h/ 50 mg qd/ 100 mg qd Körpergewicht ≥30 kg: IVA/TEZ/ELX 150 mg q12h/100 mg qd/200 mg qd)	PLA q12h/PLA qd	Behandlungsdauer 24 Wochen unter Beibehaltung der stabilen CF- Vortherapie Safety-Follow-Up: 28 Tage
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX19-445-116 [96]			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation (Studie VX19-445-116) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60	PLA N=61
Geschlecht, n (%)		
männlich	25 (41,7)	26 (42,6)
weiblich	35 (58,3)	35 (57,4)
Alter zur Baseline [Jahre]		
MW±SD	9,1±1,8	9,2±1,7
Median [Spanne]	8,9 [6,1; 12,0]	9,1 [6,3; 11,7]
Körpergewicht [kg]		
MW±SD	29,1±7,6	29,8±8,6
Median [Spanne]	27,1 [16,2; 51,5]	27,3 [18,2; 59,8]
Körpergewicht zu Screening, n (%)		
<30 kg	39 (65,0)	38 (62,3)
≥30 kg	21 (35,0)	23 (37,7)
Körpergewicht z-Score		
MW±SD	-0,27±0,99	-0,29±0,96
Median [Spanne]	-0,29 [-2,46; 1,52]	-0,32 [-3,42; 1,95]

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60	PLA N=61
Körpergröße [cm] MW±SD Median [Spanne]	132,3±11,7 131,1 [109,4; 159,4]	134,6±13,3 133,5 [99,7; 163,3]
Körpergröße z-Score MW±SD Median [Spanne]	-0,17±1,02 -0,16 [-2,55; 1,90]	0,01±1,26 0,14 [-6,36; 2,19]
BMI [kg/m ²] MW±SD Median [Spanne]	16,33±1,84 15,87 [13,54; 21,91]	16,11±2,32 15,65 [13,04; 27,86]
BMI z-Score MW±SD Median [Spanne]	-0,17±0,85 -0,16 [-1,88; 1,59]	-0,39±0,92 -0,33 [-2,57; 2,14]
Abstammung, n (%) kaukasisch schwarz oder afroamerikanisch asiatisch amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen andere mehrere	45 (75,0) 1 (1,7) 1 (1,7) 1 (1,7) 11 (18,3) 0 1 (1,7)	42 (68,9) 0 0 0 18 (29,5) 1 (1,6) 0
Ethnie, n (%) hispanisch/lateinamerikanisch nicht hispanisch/lateinamerikanisch nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen	1 (1,7) 48 (80,0) 11 (18,3)	0 42 (68,9) 19 (31,1)
Land, n (%) Australien Kanada Dänemark Frankreich Deutschland Israel Niederlande Spanien Schweiz UK	6 (10,0) 7 (11,7) 0 6 (10,0) 15 (25,0) 4 (6,7) 1 (1,7) 6 (10,0) 5 (8,3) 10 (16,7)	5 (8,2) 6 (9,8) 3 (4,9) 8 (13,1) 16 (26,2) 1 (1,6) 6 (9,8) 2 (3,3) 7 (11,5) 7 (11,5)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60	PLA N=61
FEV ₁ % [%] MW±SD Median [Spanne]	91,4±13,8 93,0 [44,6; 121,8]	87,2±15,8 89,6 [55,8; 119,6]
FEV ₁ %, n (%) <70 ≥70-≤90 >90	4 (6,7) 20 (33,3) 36 (60,0)	10 (16,4) 23 (37,7) 28 (45,9)
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/L] MW±SD Median [Spanne]	102,8±10,0 103,5 [77,0; 123,5]	102,6±8,6 104,0 [83,5; 123,0]
CFQ-R Atemwegsdomäne [Kinder-Version] MW±SD Median [Spanne]	85,7±11,7 83,3 [50,0; 100,0]	82,7±14,1 83,3 [50,0; 100,0]
LCI _{2,5} MW±SD Median [Spanne]	10,26±2,22 9,71 [7,13; 18,36]	9,75±1,95 9,14 [6,91; 15,75]
LCI _{2,5} zu Screening, n (%) <10 ≥10	34 (56,7) 26 (43,3)	35 (57,4) 26 (42,6)
Vorbehandlung mit Dornase alpha ^a , n (%) ja nein	42 (70,0) 18 (30,0)	41 (67,2) 20 (32,8)
Vorbehandlung mit Azithromycin ^a , n (%) ja nein	11 (18,3) 49 (81,7)	9 (14,8) 52 (85,2)
Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie ^a , n (%) ja nein	15 (25,0) 45 (75,0)	8 (13,1) 53 (86,9)
Vorbehandlung mit Bronchodilatoren ^a , n (%) ja nein	38 (63,3) 22 (36,7)	46 (75,4) 15 (24,6)
Inhalation von Bronchodilatoren in Vortherapie ^a , n (%) ja nein	38 (63,3) 22 (36,7)	46 (75,4) 15 (24,6)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in der Vortherapie ^a , n (%) ja nein	46 (76,7) 14 (23,3)	46 (75,4) 15 (24,6)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60	PLA N=61
Inhalation von Kortikosteroiden in der Vortherapie ^a , n (%)		
ja	15 (25,0)	18 (29,5)
nein	45 (75,0)	43 (70,5)
<p>a: Beinhaltet Medikamente, die in den 56 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase verabreicht wurden. Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 14.1.3 und Table 14.1.4 aus dem Studienbericht der Studie VX19-445-116 [96]</p>		

Tabelle 4-15: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie (Studie VX19-445-116) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60 n (%)	PLA N=61 n (%)
Antibiotika		
Laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn, N1	60	61
keine Antibiotikatherapie	38 (63,33)	42 (68,85)
1 Antibiotikatherapie	15 (25,00)	14 (22,95)
≥2 Antibiotikatherapien	7 (11,67)	5 (8,20)
≥1 i.v. Antibiotikatherapie	0	0
Laufende Antibiotikatherapie zu Woche 24, N1	59	59
keine Antibiotikatherapie	40 (67,80)	37 (62,71)
1 Antibiotikatherapie	12 (20,34)	15 (25,42)
≥2 Antibiotikatherapien	7 (11,86)	7 (11,86)
≥1 i.v. Antibiotikatherapie	0	0
Antibiotikatherapie während der Studie alle Patienten, N2	60	61
keine Antibiotikatherapie	28 (46,67)	14 (22,95)
1-3 Antibiotikatherapien	26 (43,33)	32 (52,46)
≥4 Antibiotikatherapien	6 (10,00)	15 (24,59)
keine i.v. Antibiotikatherapie	59 (98,33)	51 (83,61)
1 i.v. Antibiotikatherapie	1 (1,67)	3 (4,92)
≥2 i.v. Antibiotikatherapie	0	7 (11,48)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60 n (%)	PLA N=61 n (%)
Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotika bekamen, N2	38	42
keine Antibiotikatherapie	28 (73,68)	14 (33,33)
1-3 Antibiotikatherapien	9 (23,68)	23 (54,76)
≥4 Antibiotikatherapien	1 (2,63)	5 (11,90)
keine i.v. Antibiotikatherapie	38 (100,00)	36 (85,71)
1 i.v. Antibiotikatherapie	0	2 (4,76)
≥2 i.v. Antibiotikatherapie	0	4 (9,52)
<p>Antibiotikatherapie ist definiert als die Medikamente mit ATC-Code-Level-2-Bezeichnungen „Antibiotika zur systemischen Anwendung“ und „Mittel gegen Mykobakterien“.</p> <p>Die in dieser Tabelle enthaltenen Antibiotika beziehen sich auf folgende Verabreichungswege: intramuskulär, intravenös, intravenöser Bolus, nasal, oral, oder inhalativ.</p> <p>Intravenöse Antibiotikatherapie bezieht sich auf die Verabreichungswege intravenös und intravenöser Bolus. Die laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis. Die laufende Antibiotikatherapie zu Woche 24 bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24.</p> <p>N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.</p> <p>N2 gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 1.2.1 und Table 1.2.2 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>		

Tabelle 4-16: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie (Studie VX19-445-116) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60 n (%)	PLA N=61 n (%)
Physiotherapie		
Laufende Physiotherapie zu Studienbeginn, N1	60	61
keine Physiotherapie	16 (26,67)	12 (19,67)
1 Physiotherapie	41 (68,33)	46 (75,41)
≥2 Physiotherapien	3 (5,00)	3 (4,92)
Laufende Physiotherapie zu Woche 24, N1	59	59
keine Physiotherapie	16 (27,12)	11 (18,64)
1 Physiotherapie	40 (67,80)	45 (76,27)
≥2 Physiotherapien	3 (5,08)	3 (5,08)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60 n (%)	PLA N=61 n (%)
Physiotherapie während der Studie alle Patienten, N2	60	61
keine Physiotherapie	16 (26,67)	11 (18,03)
1 Physiotherapie	40 (66,67)	47 (77,05)
≥2 Physiotherapien	4 (6,67)	3 (4,92)
Patienten, die zu Studienbeginn keine Physiotherapie bekamen, N2	16	12
keine Physiotherapie	16 (100,00)	11 (91,67)
1 Physiotherapie	0	1 (8,33)
≥2 Physiotherapien	0	0
<p>Physiotherapien beziehen sich auf die nicht-pharmakologischen Behandlungen mit den bevorzugten Bezeichnungen „PEP-Therapie“, „Atemwegssekret-Clearance-Therapie“, „PEEP-Therapie“ oder „Physiotherapie Brust“.</p> <p>Die laufende Physiotherapie zu Studienbeginn ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der ersten Dosis liegt und deren Enddatum ≥Datum der ersten Dosis ist.</p> <p>Die laufende Physiotherapie zu Woche 24 ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der Visite zu Woche 24 liegt und deren Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 ist.</p> <p>N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.</p> <p>Physiotherapien während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis.</p> <p>N2 gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 1.3.1 und Table 1.3.2 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>		

Tabelle 4-17: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX19-445-116) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60 n (%)	PLA N=61 n (%)
Inhalative Medikation insgesamt		
Laufende inhalative Medikation zu Studienbeginn, N1	60	61
keine inhalative Medikation	3 (5,00)	2 (3,28)
1 inhalative Medikation	8 (13,33)	7 (11,48)
≥2 inhalative Medikation	49 (81,67)	52 (85,25)
Laufende inhalative Medikation Woche 24, N1	59	59
keine inhalative Medikation	3 (5,08)	2 (3,39)
1 inhalative Medikation	8 (13,56)	6 (10,17)
≥2 inhalative Medikation	48 (81,36)	51 (86,44)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60 n (%)	PLA N=61 n (%)
Inhalative Medikation während der Studie alle Patienten, N2	60	61
keine inhalative Medikation	3 (5,00)	2 (3,28)
1 inhalative Medikation	8 (13,33)	6 (9,84)
≥2 inhalative Medikation	49 (81,67)	53 (86,89)
Patienten, die zu Studienbeginn keine inhalative Medikation bekamen, N2	3	2
keine inhalative Medikation	3 (100,00)	2 (100,00)
1 inhalative Medikation	0	0
≥2 inhalative Medikation	0	0
Mukolytika		
Laufende Mukolytika zu Studienbeginn, N1	60	61
keine Mukolytika	6 (10,00)	3 (4,92)
1 Mukolytika	23 (38,33)	27 (44,26)
≥2 Mukolytika	31 (51,67)	31 (50,82)
Laufende Mukolytika Woche 24, N1	59	59
keine Mukolytika	5 (8,47)	4 (6,78)
1 Mukolytika	23 (38,98)	25 (42,37)
≥2 Mukolytika	31 (52,54)	30 (50,85)
Mukolytika während der Studie alle Patienten, N2	60	61
keine Mukolytika	5 (8,33)	3 (4,92)
1 Mukolytika	24 (40,00)	27 (44,26)
≥2 Mukolytika	31 (51,67)	31 (50,82)
Patienten, die zu Studienbeginn keine Mukolytika bekamen, N2	6	3
keine Mukolytika	5 (83,33)	3 (100,00)
1 Mukolytika	1 (16,67)	0
≥2 Mukolytika	0	0
Bronchodilatoren		
Bronchodilatoren zu Studienbeginn, N1	60	61
keine Bronchodilatoren	19 (31,67)	14 (22,95)
1 Bronchodilatator	27 (45,00)	32 (52,46)
≥2 Bronchodilatoren	14 (23,33)	15 (24,59)
Bronchodilatoren Woche 24, N1	59	59
keine Bronchodilatoren	19 (32,20)	14 (23,73)
1 Bronchodilatator	27 (45,76)	29 (49,15)
≥2 Bronchodilatoren	13 (22,03)	16 (27,12)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60 n (%)	PLA N=61 n (%)
Bronchodilatoren während der Studie alle Patienten, N2	60	61
keine Bronchodilatoren	18 (30,00)	13 (21,31)
1 Bronchodilatator	28 (46,67)	31 (50,82)
≥2 Bronchodilatoren	14 (23,33)	17 (27,87)
Patienten, die zu Studienbeginn keine Bronchodilatoren bekamen, N2	19	14
keine Bronchodilatoren	18 (94,74)	13 (92,86)
1 Bronchodilatator	1 (5,26)	0
≥2 Bronchodilatoren	0	1 (7,14)
<p>Inhalative Medikation bezieht sich auf Mukolytika (definiert als ATC-Codes R05CB oder B05CB) und Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (definiert als ATC-Code R03). Außerdem muss der Verabreichungsweg „respiratorisch (inhalativ)“ sein.</p> <p>Die laufende inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren zu Studienbeginn bezieht sich auf die inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis.</p> <p>Die laufende inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren zu Woche 24 bezieht sich auf die inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24.</p> <p>N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.</p> <p>Inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis.</p> <p>N2 gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 1.4.1, Table 1.4.2, Table 1.4.3, Table 1.4.4, Table 1.4.5 und Table 1.4.6 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>		

Tabelle 4-18: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX19-445-116) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60 n (%)	PLA N=61 n (%)
Laufende CF-bezogene Medikation zu Studienbeginn, N1	60	61
keine CF-bezogene Medikation	0	0
1 CF-bezogene Medikation	0	0
2 CF-bezogene Medikation	4 (6,67)	3 (4,92)
3 CF-bezogene Medikation	5 (8,33)	5 (8,20)
4 CF-bezogene Medikation	8 (13,33)	15 (24,59)
≥5 CF-bezogene Medikation	43 (71,67)	38 (62,30)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60 n (%)	PLA N=61 n (%)
Laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 24, N1	59	59
keine CF-bezogene Medikation	0	0
1 CF-bezogene Medikation	0	0
2 CF-bezogene Medikation	3 (5,08)	3 (5,08)
3 CF-bezogene Medikation	7 (11,86)	5 (8,47)
4 CF-bezogene Medikation	9 (15,25)	12 (20,34)
≥5 CF-bezogene Medikation	40 (67,80)	39 (66,10)
<p>CF-bezogene Medikation ist definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATC-Code-Level 2 „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“, „Digestiva, inkl. Enzyme“, „Antibiotika zur systemischen Anwendung“, „Antidiabetika“, „Gallen- und Lebertherapie“, „Allgemeine Diätetika“ • oder ATC-Code-Level 3 „Mittel gegen Obstipation“, „Prokinetika“; • der ATC-Code-Level 4 „Mukolytika“. <p>Außerdem muss der Verabreichungsweg für „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“ und „Mukolytika“ jeweils „respiratorisch (inhalativ)“ sein, für „Antibiotika zur systemischen Anwendung“ muss der Verabreichungsweg „intramuskulär“, „intravenös“, „intravenöser Bolus“, „nasal“, „oral“ oder „respiratorisch (inhalativ)“ sein.</p> <p>Die laufende CF-bezogene Medikation zu Studienbeginn bezieht sich auf CF-bezogene Medikation mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis.</p> <p>Die laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 24 bezieht sich auf die laufende CF-bezogene Medikation mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24.</p> <p>N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 1.5.1 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>		

Tabelle 4-19: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Studie VX19-445-116) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60 n (%)	PLA N=61 n (%)
Beobachtungsdauern in Wochen		
Gesamte Beobachtungsdauer		
N	60	61
MW±SD	23,97±2,19	24,21±0,49
Median [Spanne]	24,14 [7,57; 25,14]	24,14 [23,29; 26,14]
FEV ₁ %		
N	60	59
MW±SD	22,42±4,79	22,42±4,45
Median [Spanne]	24,14 [4,00; 25,14]	24,14 [8,14; 26,14]

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX N=60 n (%)	PLA N=61 n (%)
Schweißchlorid-Konzentration (mmol/L) N MW±SD Median [Spanne]	60 23,70±2,61 24,14 [7,57; 25,14]	61 23,02±3,24 24,14 [8,29; 26,14]
BMI (kg/m ²) und BMI z-Score N MW±SD Median [Spanne]	60 23,97±2,19 24,14 [7,57; 25,14]	61 23,92±1,52 24,14 [16,14; 26,14]
CFQ-R N MW±SD Median [Spanne]	60 23,83±2,37 24,14 [7,57; 25,14]	61 23,92±1,52 24,14 [16,14; 26,14]
Gewicht z-Score N MW±SD Median [Spanne]	60 23,97±2,19 24,14 [7,57; 25,14]	61 23,92±1,52 24,14 [16,14; 26,14]
Größe z-Score N MW±SD Median [Spanne]	60 23,97±2,19 24,14 [7,57; 25,14]	61 23,92±1,52 24,14 [16,14; 26,14]
LCI _{2,5} N MW±SD Median [Spanne]	60 23,29±3,06 24,14 [7,57; 25,14]	61 23,43±2,32 24,14 [15,57; 26,14]
Sicherheit/Verträglichkeit N MW±SD Median [Spanne]	60 23,93±2,52 24,14 [5,00; 25,14]	61 24,21±0,49 24,14 [23,29; 26,14]
<p>Die Beobachtungsdauer (in Wochen) ist definiert als (Datum der letzten Beobachtung – Datum der Randomisierung + 1) / 7 Für den Endpunkt FEV1% wird die Beobachtungsdauer aus den Daten der akzeptierten Ergebnisse abgeleitet. Für den Endpunkt Schweißchlorid-Konzentration wird die Beobachtungsdauer aus den Daten der auswertbaren Ergebnisse abgeleitet. Für den Endpunkt LCI_{2,5} wird die Beobachtungsdauer aus den Daten der akzeptierten Ergebnisse der Mehrfach-Atemauswaschung abgeleitet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.1.1 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>		

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.

Zusammenfassende Studienbeschreibung

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit. Im Folgenden wird die Studie VX19-445-116 beschrieben, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifiziert und daher als relevante Studie eingeschlossen wurde.

Studie VX19-445-116

Die Studie VX19-445-116 ist eine randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-IIIb-Studie und untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation.

Studienpopulation und Zielpopulation

Die Studienpopulation der Studie VX19-445-116 umfasst Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation. In der Studie wurden 121 Teilnehmer in 34 Zentren in Europa, Kanada, Israel und Australien rekrutiert.

Die Studienpopulation in diesem Anwendungsgebiet ist zu Baseline im Mittel 9,2 Jahre alt, etwa 58% der Patienten sind weiblich. Etwa 64% der Patienten wies zu Baseline ein Körpergewicht von unter 30 kg auf. Ca. 72% der Patienten sind kaukasischer Abstammung. Die Patienten stammten aus Europa, Kanada, Israel und Australien.

Ca. 47% der Patienten weisen zu Baseline einen FEV₁% von kleiner oder gleich 90% auf, der LCI_{2,5} liegt zu Baseline im Mittel bei ca. 10. Der Großteil der Patienten wurde bereits mit Dornase alpha und (inhalativen) Bronchodilatoren (jeweils ca. 69%) vorbehandelt, ebenso wie mit der Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (76%).

Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte anhand der Full Analysis Set (FAS)-Population, welche alle Patienten umfasst, die für den Einschluss geeignet waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse der Sicherheits-/Verträglichkeitsdaten

erfolgte auf Basis der Safety-Population, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat.

Studien- und Therapieabbrüche

In Studie VX19-445-116 schlossen 120 der 121 Patienten die Therapie ab. Ein Patient brach die Therapie und die Studie frühzeitig ab (aufgrund eines UE).

Begleitbehandlungen

Angaben zu Begleitbehandlungen sind in Tabelle 4-15 bis Tabelle 4-18 dargestellt.

Zu Studienbeginn bestand bei ca. 37% der Patienten im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm und bei ca. 31% der Patienten im Placebo-Arm mindestens eine laufende Antibiotikatherapie; zu Woche 24 waren es ca. 32% im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm bzw. ca. 37% im Placebo-Arm.

Ausgehend von den Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotikatherapie bekamen, wurde bei ca. 74% der Patienten im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm auch im Verlauf der Studie keine Antibiotikatherapie verabreicht. Im Placebo-Arm waren es ca. 33% der Patienten, die während der Studie keine Antibiotikatherapie erhielten. Bei Betrachtung der Patienten, die zu Studienbeginn keine i.v. Antibiotikatherapie bekamen, wurde bei keinem der Patienten im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm im Verlauf der Studie eine i.v. Antibiotikatherapie verabreicht. Im Placebo-Arm waren es ca. 86% der Patienten, die auch im Verlauf der Studie weiterhin keine i.v. Antibiotikatherapie erhielten.

Bei etwa 73% der Patienten im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm und bei etwa 80% der Patienten im Placebo-Arm wurde mindestens eine bei Studienbeginn laufende Physiotherapie dokumentiert. Der Anteil an Patienten mit laufender Physiotherapie zu Woche 24 blieb im Vergleich zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen weitgehend konstant.

Inhalative Medikation erhielten zu Studienbeginn nahezu alle Patienten (95% der Patienten im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm und ca. 97% der Patienten im Placebo-Arm). Während der Studie blieb dieser Anteil konstant. 90% Patienten im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm und ca. 95% der Patienten im Placebo-Arm erhielten zu Studienbeginn eine laufende Mukolytika-Therapie, zu Woche 24 blieb der Anteil jeweils konstant. Eine laufende Therapie mit Bronchodilatoren erhielten zu Studienbeginn im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm ca. 68% der Patienten und im Placebo-Arm ca. 77% der Patienten. Auch hier blieben zu Woche 24 die Anteile jeweils konstant.

Die zuvor beschriebenen Daten zeigen, dass in der Studie VX19-445-116 die zVT BSC adäquat umgesetzt wurde.

Dauer der Studie

Die Behandlungsdauer belief sich auf 24 Wochen. Studienbeginn war 19.06.2020 (Unterzeichnung der Einverständniserklärung des ersten geeigneten Patienten), Studienende (letzter Patient letzte Visite) war 17.5.2021.

Interventionsgruppe

Die Behandlung in der Interventionsgruppe erfolgte mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gewichtsabhängig. Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg erhielten morgens zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (37,5 mg/25 mg/50 mg) sowie abends zusätzlich eine Tablette Ivacaftor (75 mg). Patienten mit einem Körpergewicht \geq 30 kg erhielten morgens zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) sowie abends zusätzlich eine Tablette Ivacaftor (150 mg). Diese verwendete gewichtsabhängige Dosierung entspricht der Zulassung.

Vergleichsgruppe

Die Studienteilnehmer, die in die Vergleichsgruppe randomisiert wurden, erhielten Placebo. Die Anzahl an Tabletten pro Tag entsprach der Anzahl in der Interventionsgruppe.

Endpunkte

Es wurden die Endpunkte $LCI_{2,5}$, $FEV_1\%$, Schweißchlorid-Konzentration, Symptomatik/Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R, und Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit sowie UE erhoben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Gesamtschau betrachtet, wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie VX19-445-116 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Der überwiegende Anteil der Patienten war kaukasischer Abstammung (>70%). Die Studiendurchführung erfolgte primär in spezialisierten europäischen und nordamerikanischen CF-Zentren. Auch die Versorgung der Patienten in Deutschland erfolgt an spezialisierten Praxen oder Krankenhausambulanzen. Im Rahmen der Studie wurde Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zusätzlich zur medikamentösen sowie nicht medikamentösen Basistherapie der Patienten verabreicht (siehe Tabelle 4-15, Tabelle 4-16, Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18); dies entspricht ebenfalls dem Vorgehen in der Versorgung von CF-Patienten in Deutschland [98]. Vor diesem Hintergrund ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 4-20: 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			
VX19-445-116	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und mittels eines computergenerierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX19-445-116 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - VX19-445-116

Endpunkt	Untersucht in Studie VX19-445-116
Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5}	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	ja

Endpunkt	Untersucht in Studie VX19-445-116
Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter <ul style="list-style-type: none"> • absolute Veränderung des BMI • absolute Veränderung des BMI z-Score • absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score 	ja ja ja
<ul style="list-style-type: none"> • absolute Veränderung des Körpergröße z-Score 	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	ja
Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens: <ul style="list-style-type: none"> • absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version] • absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version] • absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version] 	ja ja ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens: <ul style="list-style-type: none"> • absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version] • absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version] • absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version] • absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version] • absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version] • absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version] • absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version] • absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version] 	ja ja ja ja ja ja ja ja

Endpunkt	Untersucht in Studie VX19-445-116
<ul style="list-style-type: none"> absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version] 	ja
Mortalität: Anzahl der Todesfälle	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:	
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten mit UE 	ja
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten mit SUE 	ja
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4) 	ja
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten 	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:	
<ul style="list-style-type: none"> erhöhte Transaminasewerte 	ja
<ul style="list-style-type: none"> Hautausschlag 	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} – 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 4-22: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} – RCT

Studie	Operationalisierung
VX19-445-116	<p>Absolute Veränderung des LCI_{2,5}</p> <p>Der Lung Clearance Index (LCI) ist ein sensitiver Marker der Ventilationsinhomogenität der kleinen Atemwege und Lungenbläschen und gibt somit die CF-bedingten Beeinträchtigungen der Lungenabschnitte wieder, in denen die CF-Lungenerkrankung ihren Ausgang nimmt. Der LCI wird mittels des sog. Multiple-Breath Washout Tests (Gasauswaschtest, MBW-Test) gemessen. Der Patient atmet reinen Sauerstoff ein und es wird gemessen, wie viele Lungenumsätze nötig sind, bis der Stickstoff (N₂), der sich physiologisch im Gewebe befindet, „ausgewaschen“ ist, d. h. nur noch ein bestimmter Anteil des Markergases in der ausgeatmeten Luft nachweisbar ist. Der LCI_{2,5} gibt die Anzahl der Lungenumsätze an, bis nur noch 2,5% (ein Vierzigstel) der Startkonzentration des Stickstoffs enthalten sind.</p> <p>In der Studie wurden zu den Visiten zu Tag 1, Tag 15, Woche 4, 8, 16 und 24 sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung mehrere Messwiederholungen durchgeführt anhand derer zentral ein LCI_{2,5}-Wert bestimmt wurde. Falls für eine Visite nur eine verwertbare Messung vorlag, wurde der LCI_{2,5}-Wert nicht berechnet. Falls mehr als eine verwertbare Messung vorlag, wurde der MW dieser Messungen herangezogen.</p> <p>Die Messung sollte jeweils vor der Bronchodilatation erfolgen und war daher definiert als Untersuchung bei einem Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> • der die Anwendung seiner kurzwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als 12 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte. <p>Während der Screeningphase konnte der MBW-Test sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche MBW-Tests jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollte der MBW-Test vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden, bei jeder Visite etwa zur selben Zeit. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test gemäß folgenden Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls der MBW-Test 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 ein MBW-Test 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 der MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden MBW-Tests sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Für jeden MBW-Test wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Der MBW-Test sollte jeweils vor der spirometrischen Untersuchung durchgeführt werden.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 24 Wochen dargestellt. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite, Interaktion</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie Adjustierung nach Baseline-LCI_{2,5} und dem Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. Die mittlere Änderung über alle Visiten über 24 Wochen wird in beiden Studienarmen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) quantifiziert.</p> <p>Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte, die Werte zu Woche 24 sowie die Änderung bis Woche 24 deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} 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
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	60	10,26±2,22	49	7,68±1,08	49	-2,59±1,70	60	-2,26 [-2,71; -1,81]; p<0,0001
PLA	61	9,75±1,95	56	10,10±2,08	56	0,41±1,86	61	-1,81 [-2,23; -1,38]; p<0,0001
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.</p> <p>MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt.</p> <p>SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor $1-3/(4m-1)$, wobei m der Freiheitsgrad ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.7 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>								

Unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) verminderten sich die LCI_{2,5}-Werte bis Woche 24 im Schnitt um 2,59, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm stiegen die Werte um 0,41 an. Die mittlere absolute Veränderung des LCI_{2,5}-Werts über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von -2,26 ([95%-KI]: [-2,71; -1,81]; p<0,0001) zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: -1,81 [-2,23; -1,38]; p<0,0001).

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – RCT

Studie	Operationalisierung
VX19-445-116	<p>Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)</p> <p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte über eine Spirometrie zu Tag 1, Tag 15, Woche 4, 8, 16 und 24 sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite gemäß den Richtlinien der ATS/ERS sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben [73].</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 Bronchodilatoren (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgenden 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 Normierung des FEV₁ erfolgte nach den Standards der Global Lung Initiative (GLI) [74].</p> <p>Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV₁% über 24 Wochen dargestellt. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie Adjustierung nach Baseline-LCI_{2,5} und dem Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Modellierung einbezogen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. Die mittlere Änderung über alle Visiten über 24 Wochen wird in beiden Studienarmen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) quantifiziert.</p> <p>Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte, die Werte zu Woche 24 sowie die Änderung bis Woche 24 deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) 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
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	60	91,41±13,83	48	100,76±13,60	48	8,85±12,46	59	11,01 [6,89; 15,12]; p<0,0001 0,97 [0,59; 1,36]; p<0,0001
PLA	61	87,20±15,84	48	86,48±16,86	48	-1,47±9,36	59	
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.</p> <p>MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt.</p> <p>SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.1 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>								

Unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) stiegen die FEV₁%-Werte bis Woche 24 im Schnitt um 8,85 Prozentpunkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm verminderten sich die Werte um 1,47 Prozentpunkte. Die mittlere absolute Veränderung des FEV₁% über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 11,01 Prozentpunkten ([95%-KI]: [6,89; 15,12]; p<0,0001) zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,97 [0,59; 1,36]; p<0,0001).

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.3 Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – RCT

Studie	Operationalisierung
VX19-445-116	<p>Für die Alters- und Geschlechtsstandardisierung des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI wurden die z-Scores anhand der Wachstumsdiagramme des CDC mit folgender Formel bestimmt:</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>Dabei stellt X den Rohwert der jeweiligen Messgröße dar. Die Parameter L, M und S bezeichnen die Schiefe, den Median und den Variationskoeffizient aus den Angaben des CDC (https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm).</p> <p>Absolute Veränderung des BMI</p> <p>Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu Tag 1, Tag 15, Woche 4, 8, 16 und 24 sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite. Die Messungen wurden vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen. Der BMI wurde anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>Absolute Veränderung des BMI z-Score</p> <p>Der BMI z-Score wurde anhand der zuvor beschriebenen Vorgehensweise berechnet.</p> <p>Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score</p> <p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 16 und Woche 24 sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite. Die Messungen wurden vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen. Der Körpergewicht z-Score wurde anhand der zuvor beschriebenen Vorgehensweise berechnet.</p> <p>Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score</p> <p>Die Messung der Körpergröße erfolgte zu Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 16 und Woche 24 sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite. Die Messungen wurden vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen. Der Körpergröße z-Score wurde anhand der zuvor beschriebenen Vorgehensweise berechnet.</p> <p>In diesem Abschnitt wird jeweils die absolute Veränderung der Wachstumsparameter BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score sowie Körpergröße z-Score über 24 Wochen dargestellt. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite,</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie Adjustierung nach Baseline-LCI_{2,5} und dem Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Für die Analyse werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten über 24 Wochen in die Modellierung einbezogen. Die mittlere Änderung zu Woche 24 wird in beiden Studienarmen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) quantifiziert.</p> <p>Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte, die Werte zu Woche 24 sowie die Änderung bis Woche 24 deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter 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
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	Deskriptive Analyse						Veränderung zu Woche 24 (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung des BMI								
IVA/TEZ/ELX	60	16,33±1,84	59	17,20±2,28	59	0,92±0,92	59	0,66 [0,37; 0,95]; p<0,0001 0,83 [0,45; 1,21]; p<0,0001
PLA	61	16,11±2,32	59	16,44±2,43	59	0,26±0,66	59	
Absolute Veränderung des BMI z-Score								
IVA/TEZ/ELX	60	-0,17±0,85	59	0,13±0,83	59	0,31±0,41	59	0,28 [0,14; 0,41]; p<0,0001 0,75 [0,37; 1,12]; p=0,0001
PLA	61	-0,39±0,92	59	-0,33±0,90	59	0,03±0,33	59	
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.								
MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI _{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.								
SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.								
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: Table 2.1.2 und Table 2.1.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]								

Unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erhöhte sich der BMI bis Woche 24 im Schnitt um 0,92 kg/m²; im Placebo-Arm um 0,26 kg/m². Die mittlere absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 0,66 kg/m² ([95%-KI]: [0,37; 0,95]; p<0,0001) zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,83 [0,45; 1,21]; p<0,0001).

Der Effekt der berichteten Ergebnisse des Endpunkts BMI bleibt auch unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung erhalten: So stiegen die Werte des BMI z-Score unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 0,31; im Placebo-Arm um 0,03. Die mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 0,28 ([95%-KI]: [0,14; 0,41]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,75 [0,37; 1,12]; $p = 0,0001$).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	Deskriptive Analyse						Veränderung zu Woche 24 (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	60	-0,27±0,99	59	0,00±0,96	59	0,27±0,29	59	0,23 [0,14; 0,32]; p<0,0001
PLA	61	-0,29±0,96	59	-0,22±0,95	59	0,03±0,22	59	0,92 [0,53; 1,30]; p<0,0001
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.</p> <p>MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.</p> <p>SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor $1 - 3/(4m - 1)$, wobei m der Freiheitsgrad ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.5 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>								

Die Werte des Körpergewicht z-Score stiegen unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 0,27; im Placebo-Arm um 0,03. Die mittlere absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 0,23 ([95%-KI]: [0,14; 0,32]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,92 [0,53; 1,30]; $p < 0,0001$).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	Deskriptive Analyse						Veränderung zu Wochen 24 (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	60	-0,17±1,02	59	-0,08±1,06	59	0,08±0,16	59	0,05 [-0,01; 0,10]; p=0,1064 0,30 [-0,07; 0,66]; p=0,1079
PLA	61	0,01±1,26	59	0,08±1,27	59	0,03±0,14	59	
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.</p> <p>MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.</p> <p>SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor $1-3/(4m-1)$, wobei m der Freiheitsgrad ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.6 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>								

Die Werte des Körpergrößen z-Score stiegen unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 0,08; im Placebo-Arm um 0,03. Die mittlere absolute Veränderung des Körpergrößen z-Score zu Woche 24 beträgt 0,05 ([95%-KI]: [-0,01; 0,10]; p=0,1064). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.4 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – RCT

Studie	Operationalisierung
VX19-445-116	<p>Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration</p> <p>Die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben (rechter und linker Arm) erfolgte zu Tag 1, Tag 15, Woche 4, 8, 16 und 24 sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridionenbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.</p> <p>Die Chloridionenkonzentration wird in mmol/L gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen dargestellt. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie Adjustierung nach Baseline-LCI_{2,5} und dem Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. Die mittlere Änderung über alle Visiten über 24 Wochen wird in beiden Studienarmen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) quantifiziert. Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte, die Werte zu Woche 24 sowie die Änderung bis Woche 24 deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration 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
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	60	102,84±9,98	57	44,18±13,23	57	-58,91±14,62	60	-51,18 [-55,31; -47,05]; p<0,0001
PLA	61	102,57±8,55	53	98,17±11,24	53	-3,90±9,98	61	-4,46 [-5,13; -3,79]; p<0,0001
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.</p> <p>MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt.</p> <p>SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor $1-3/(4m-1)$, wobei m der Freiheitsgrad ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.4 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>								

Unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) verminderte sich die Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 im Schnitt um 58,91 mmol/L; im Placebo-Arm um 3,90 mmol/L. Die mittlere absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von -51,18 mmol/L ([95%-KI]: [-55,31; -47,05]; p<0,0001) zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: -4,46 [-5,13; -3,79]; p<0,0001).

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.5 Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

Studie	Operationalisierung
VX19-445-116	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 16 und 24 sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Für die Patienten wurde die CFQ-R-Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren verwendet. 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, Rollenfunktion^a, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung^a) und Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome, Gewichtsprobleme^a).</p> <p>Die spezifischen Fragen zu den Domänen werden dazu auf einer Skala von 1 bis 4 gewertet und anschließend entsprechend skaliert, so dass für jede Domäne ein Wert von 0 bis 100 erreichbar ist. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. einer geringeren Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen „Atmungssystem“, „gastrointestinale Symptome“ und „Gewichtsprobleme“^a des CFQ-R dargestellt.</p> <p>Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version], „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R</p> <p>Für die Domänen „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome), „Gewichtsprobleme“ und „gastrointestinale Symptome“ wird die absolute Veränderung der Punktzahl über 24 Wochen dargestellt.</p> <p>Responderanalyse der Domänen „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version], „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R</p> <p>Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelten Studienergebnissen definiert [32]. Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte über 24 Wochen einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Zusätzlich wird für die Domäne „Atmungssystem“ eine Responderanalyse mit einem Schwellenwert von 15 Punkten über 24 Wochen dargestellt, entsprechend den Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers [9]. Für die Domänen „Gewichtsprobleme“ und „gastrointestinale Symptome“ wird eine Responderanalyse mit einem Schwellenwert von 15 Punkten über 24 Wochen dargestellt. Die Veränderung über 24 Wochen ist definiert als das arithmetische Mittel aller Veränderungen des CFQ-R in der jeweiligen Domäne von Baseline bis Woche 24.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Analyse der absoluten Veränderung erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie Adjustierung nach Baseline-LCI_{2,5} und dem Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Zudem wird die Veränderung über 24 Wochen grafisch dargestellt. Die mittlere Änderung über alle Visiten über 24 Wochen wird in beiden Studienarmen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) quantifiziert. Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte, die Werte zu Woche 24 sowie die Änderung bis Woche 24 deskriptiv dargestellt.</p> <p>Für die Responderanalyse über 24 Wochen werden pro Studienarm die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die das Response-Kriterium erfüllten, dargestellt. Als Effektschätzer werden jeweils das RR, das OR und die RD mit dem jeweiligen 95%-KI angegeben. Die Analyse basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit der Behandlung, Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg) als Kovariablen.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens 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
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom Patienten selbst [Kinder-

Version] oder von den Eltern [Eltern-Version] erhoben. Diese hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die Rücklaufquoten für die absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R und die absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R sind für die Studie VX19-445-116 in Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39 dargestellt.

Tabelle 4-38: Rücklaufquote für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
Patienten mit F508del/MF-Mutation						
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	58 (96,7)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. n gibt jeweils die Anzahl an Patienten mit nicht fehlenden Werten zu der jeweiligen Visite an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patienten (N). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.1.8.1 und Table 2.1.11.1 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]						

Tabelle 4-39: Rücklaufquote für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
Patienten mit F508del/MF-Mutation						
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	58 (96,7)	59 (98,3)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.</p> <p>n gibt jeweils die Anzahl an Patienten mit nicht fehlenden Werten zu der jeweiligen Visite an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patienten (N).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.8.1 und Table 2.1.11.1 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>						

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 4-40: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	85,69±11,69	58	93,10±12,40	58	7,04±15,20	60	5,47 [0,98; 9,96]; p=0,0174 0,44 [0,08; 0,80]; p=0,0182
PLA	61	82,65±14,13	59	84,75±13,68	59	2,40±16,31	61	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	85,44±13,75	58	96,17±6,43	58	10,75±14,29	60	8,73 [4,31; 13,15]; p=0,0002 0,71 [0,34; 1,08]; p=0,0002
PLA	61	83,61±15,33	59	85,71±16,10	59	1,90±18,26	61	
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.</p> <p>MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.</p> <p>SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.8.2 und Table 2.1.11.2 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>								

In der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 7,04 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm um 2,40 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 5,47

([95%-KI]: [0,98; 9,96]; $p=0,0174$) zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der allerdings nicht klinisch relevant ist.

Der Effekt der berichteten Ergebnisse in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R in der Kinder-Version bleibt auch in der Eltern-Version erhalten: in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 10,75 Punkte; im Placebo-Arm um 1,90 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 8,73 ([95%-KI]: [4,31; 13,15]; $p=0,0002$) zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,71 [0,34; 1,08]; $p=0,0002$).

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

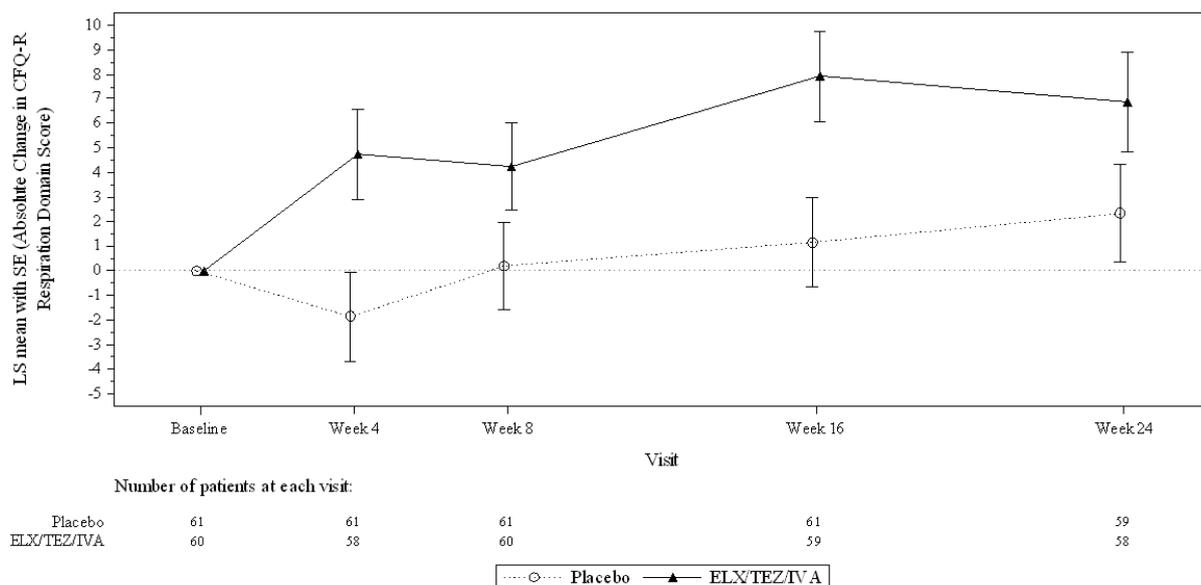


Abbildung 4-3: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

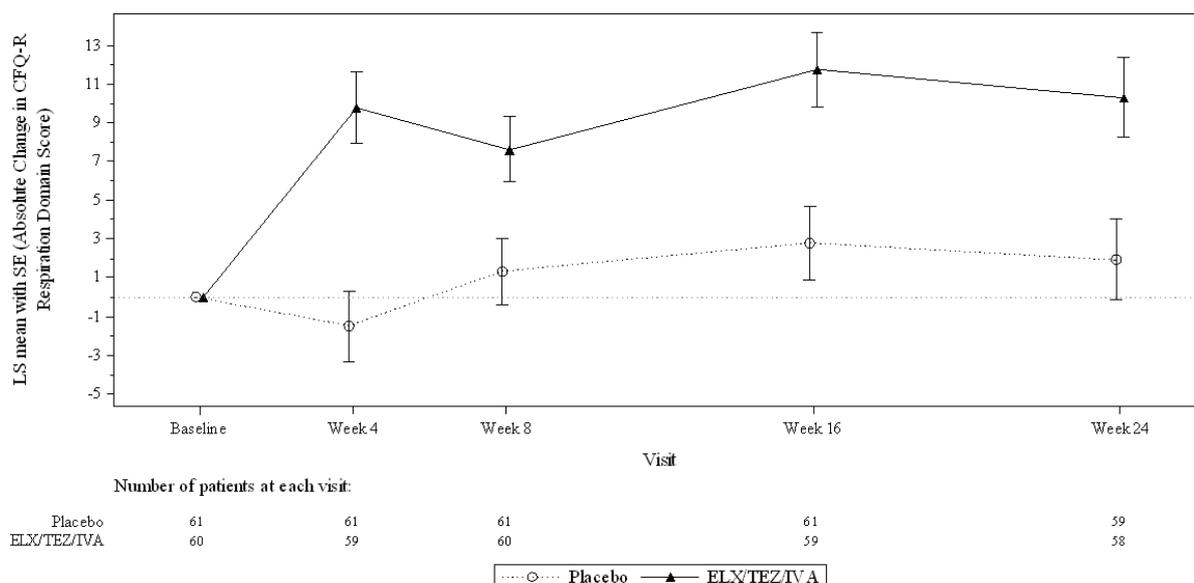


Abbildung 4-4: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation			
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]			
IVA/TEZ/ELX	36 (60,0)	60	1,75 [1,16; 2,65]; p=0,0075* 2,94 [1,37; 6,27]; p=0,0055 0,25 [0,08; 0,42]; p=0,0036
PLA	20 (32,8)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
IVA/TEZ/ELX	39 (65,0)	60	1,67 [1,17; 2,39]; p=0,0050* 3,20 [1,45; 7,05]; p=0,0040 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	23 (37,7)	61	

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]			
IVA/TEZ/ELX	11 (18,3)	60	1,17 [0,49; 2,77]; p=0,7231 1,32 [0,48; 3,63]; p=0,5961 0,06 [-0,07; 0,20]; p=0,3375
PLA	8 (13,1)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
IVA/TEZ/ELX	17 (28,3)	60	2,72 [1,16; 6,38]; p=0,0216* 3,51 [1,25; 9,89]; p=0,0175 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	6 (9,8)	61	
<p>Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR wird ein generalisiertes lineares Modell mit dem Faktor Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg), verwendet. Es wird eine Binomial-Verteilung mit einem log-Link verwendet. Falls das log-Binomial-Modell nicht konvergiert, wird ein modifiziertes Poisson-Modell mit log-Link verwendet und durch einen „*“ gekennzeichnet.</p> <p>Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand des OR wird ein generalisiertes lineares Modell mit dem Faktor Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg), verwendet. Es wird eine Binomial-Verteilung mit einem logit-Link verwendet.</p> <p>Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand der RD wird ein generalisiertes lineares Modell verwendet mit der Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Es wird eine Binomial-Verteilung mit einer natürlichen Linkfunktion verwendet.</p> <p>NA: Not applicable bzw. Modell konvergiert nicht</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.9, Table 2.1.10, Table 2.1.12 und Table 2.1.13 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>			

In der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] beträgt der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 24 Wochen 60,0%; im Placebo-Arm beträgt er 32,8%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 1,75 ([95%-KI]: [1,16; 2,65]; p=0,0075).

Der Effekt der berichteten Ergebnisse in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R in der Kinder-Version bleibt auch in der Eltern-Version erhalten: in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version] beträgt der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 24 Wochen 65,0%; im Placebo-Arm beträgt er 37,7%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 1,67 ([95%-KI]: [1,17; 2,39]; p=0,0050).

In der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] beträgt der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte unter der Behandlung mit

Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 24 Wochen 18,3%; im Placebo-Arm beträgt er 13,1%. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 1,17 ([95%-KI]: [0,49; 2,77]; p=0,7231).

In der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version] beträgt der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 24 Wochen 28,3%; im Placebo-Arm beträgt er 9,8%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 2,72 ([95%-KI]: [1,16; 6,38]; p=0,0216).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	63,89±36,97	58	83,91±28,09	58	20,11±40,44	60	16,71 [6,00; 27,43]; p=0,0025 0,56 [0,20; 0,93]; p=0,0029
PLA	61	65,03±36,22	59	66,10±34,18	59	1,13±39,13	61	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	78,33±22,82	58	83,33±19,99	58	4,60±21,13	60	8,66 [1,24; 16,07]; p=0,0225 0,42 [0,06; 0,78]; p=0,0235
PLA	61	74,86±26,29	59	72,88±29,34	59	-3,39±28,83	61	

Studie VX19-445-116	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	76,30±20,91	58	81,99±16,63	58	5,94±18,41	60	3,76 [-1,63; 9,15]; p=0,1697
PLA	61	70,86±20,40	59	74,39±16,92	59	3,58±16,43	61	0,25 [-0,11; 0,61]; p=0,1696
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.</p> <p>MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.</p> <p>SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor $1-3/(4m-1)$, wobei m der Freiheitsgrad ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.8.2 und Table 2.1.11.2 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>								

In der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 20,11 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm stiegen die Werte um 1,13. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 16,71 ([95%-KI]: [6,00; 27,43]; p=0,0025) zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,56 [0,20; 0,93]; p=0,0029).

In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version] stiegen bzw. verbesserten sich die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 4,60 Punkte; im Placebo-Arm verminderten sich die Werte bis Woche 24 um 3,39 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 8,66 ([95%-KI]: [1,24; 16,07]; p=0,0225) zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der allerdings nicht klinisch relevant ist.

Der Effekt der eben berichteten Ergebnisse in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R in der Kinder-Version bleibt auch in der Eltern-Version erhalten: In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 5,94 Punkte; im Placebo-Arm um 3,58 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version] über 24 Wochen beträgt 3,76 ([95%-KI]: [-1,63; 9,15]; $p=0,1697$). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

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

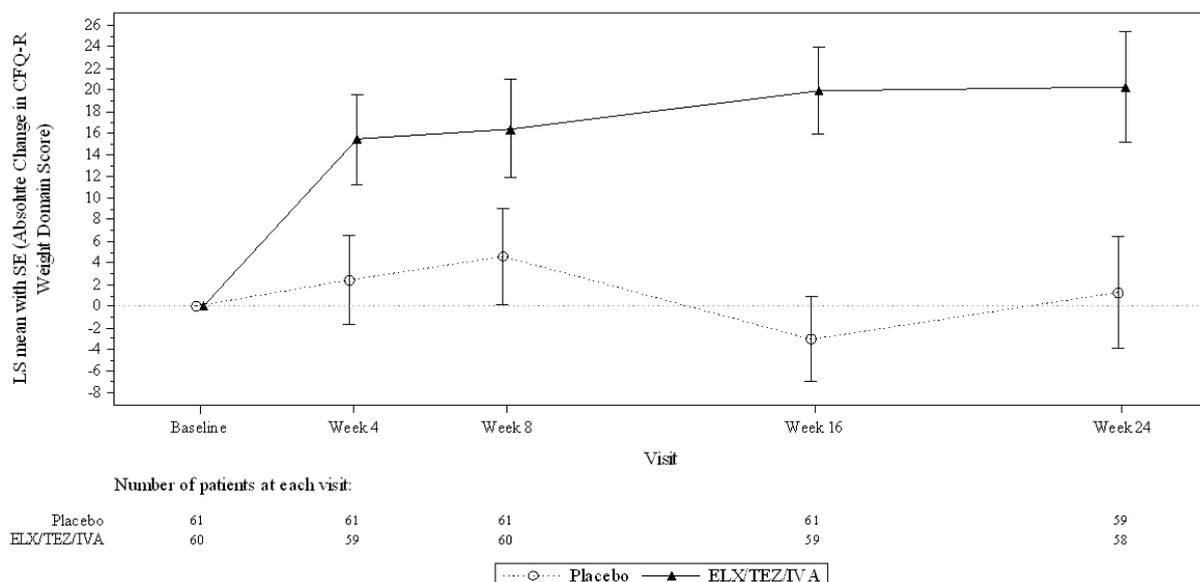


Abbildung 4-5: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

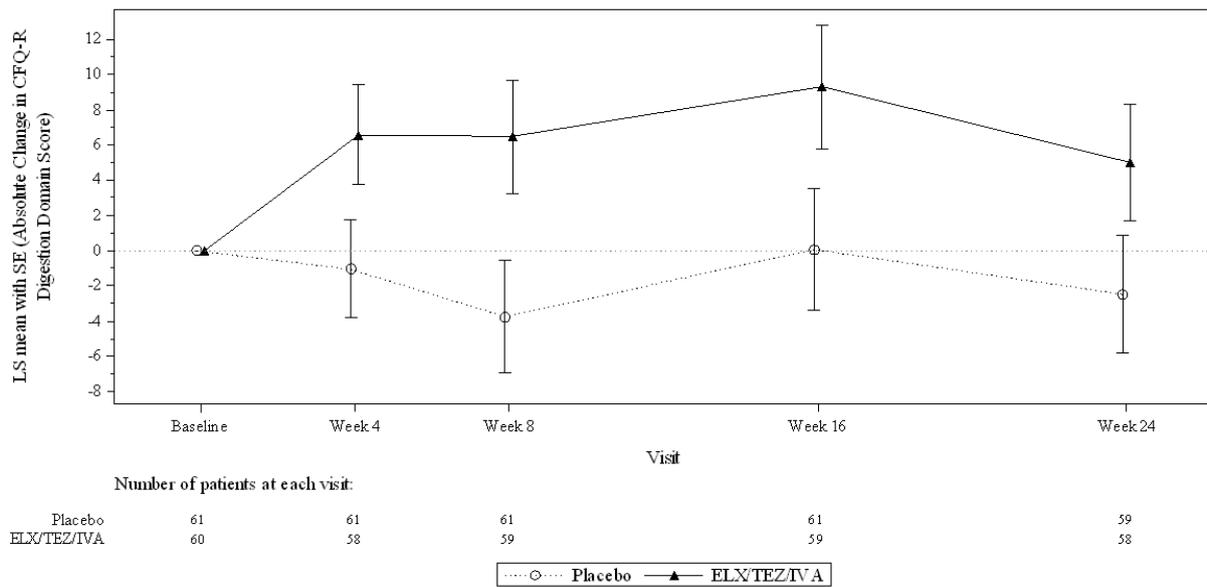


Abbildung 4-6: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

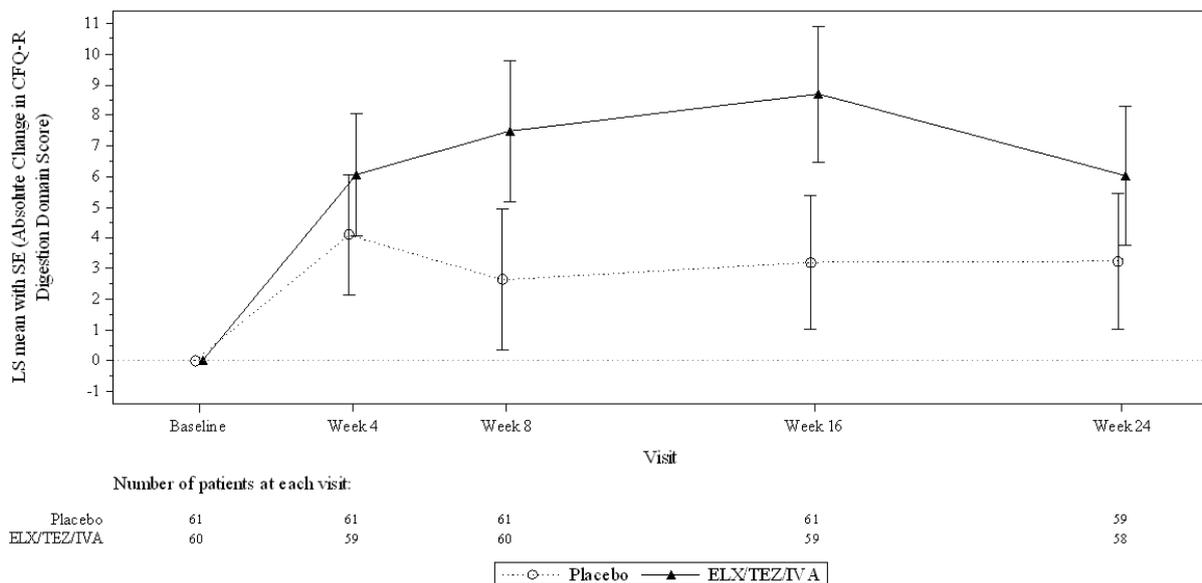


Abbildung 4-7: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation			
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
IVA/TEZ/ELX	30 (50,0)	60	1,85 [1,14; 3,00]; p=0,0125 2,83 [1,29; 6,21]; p=0,0094 0,22 [0,06; 0,39]; p=0,0082
PLA	16 (26,2)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]			
IVA/TEZ/ELX	21 (35,0)	60	1,70 [0,92; 3,13]; p=0,0884 2,08 [0,90; 4,80]; p=0,0863 0,13 [-0,03; 0,29]; p=0,0988
PLA	12 (19,7)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
IVA/TEZ/ELX	13 (21,7)	60	1,56 [0,70; 3,50]; p=0,2766 1,90 [0,70; 5,15]; p=0,2044 0,11 [-0,01; 0,24]; p=0,0781
PLA	8 (13,1)	61	
<p>Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR wird ein generalisiertes lineares Modell mit dem Faktor Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg), verwendet. Es wird eine Binomial-Verteilung mit einem log-Link verwendet. Falls das log-Binomial-Modell nicht konvergiert, wird ein modifiziertes Poisson-Modell mit log-Link verwendet und durch einen „*“ gekennzeichnet. Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand des OR wird ein generalisiertes lineares Modell mit dem Faktor Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg), verwendet. Es wird eine Binomial-Verteilung mit einem logit-Link verwendet. Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand der RD wird ein generalisiertes lineares Modell verwendet mit der Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Es wird eine Binomial-Verteilung mit einer natürlichen Linkfunktion verwendet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.10 und Table 2.1.13 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>			

In der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version] beträgt der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 24 Wochen 50,0%; im Placebo-Arm beträgt er 26,2%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 1,85 ([95%-KI]: [1,14; 3,00]; p=0,0125).

In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version] beträgt der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte unter der Behandlung mit

Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 24 Wochen 35,0%; im Placebo-Arm beträgt er 19,7%. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 1,70 ([95%-KI]: [0,92; 3,13]; p=0,0884).

Der Effekt der berichteten Ergebnisse in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R in der Kinder-Version bleibt auch in der Eltern-Version erhalten: in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version] beträgt der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 24 Wochen 21,7%; im Placebo-Arm beträgt er 13,1%. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 1,56 ([95%-KI]: [0,70; 3,50]; p=0,2766).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

Studie	Operationalisierung
VX19-445-116	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 16 und 24 sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Für die Patienten wurde die CFQ-R-Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren verwendet. 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, Rollenfunktion^a, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung^a) und Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome, Gewichtsprobleme^a).</p> <p>Die spezifischen Fragen zu den Domänen werden dazu auf einer Skala von 1 bis 4 gewertet und anschließend entsprechend skaliert, so dass für jede Domäne ein Wert von 0 bis 100 erreichbar ist. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. einer geringeren Symptomatik.</p> <p>Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen zur Lebensqualität für die CFQ-R Kinder-Version und die Eltern-Version dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • körperliches Wohlbefinden [Kinder-Version und Eltern-Version] • Vitalität [Eltern-Version] • Gefühlslage [Kinder-Version und Eltern-Version] • soziale Einschränkungen [Kinder-Version] • Rollenfunktion [Eltern-Version] • Körperbild [Kinder-Version und Eltern-Version] • Essstörungen [Kinder-Version und Eltern-Version] • Therapiebelastung [Kinder-Version und Eltern-Version] • subjektive Gesundheitseinschätzung [Eltern-Version] <p>Responderanalyse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R</p> <p>Zusätzlich zu der absoluten Veränderung wird für jede der oben genannten Domänen der Lebensqualität des CFQ-R eine Responderanalyse mit einem Schwellenwert von 15 Punkten dargestellt, entsprechend den Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers [9]. Die Veränderung über 24 Wochen ist definiert als das arithmetische Mittel aller Veränderungen des CFQ-R in der jeweiligen Domäne von Baseline bis Woche 24.</p> <p>Die Analyse der absoluten Veränderung erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Adjustierung nach Baseline-LCI_{2,5} und dem Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Zudem wird die Veränderung über 24 Wochen grafisch dargestellt. Die mittlere Änderung über alle Visiten über 24 Wochen wird in beiden Studienarmen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) quantifiziert.</p> <p>Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte, die Werte zu Woche 24 sowie die Änderung bis Woche 24 deskriptiv dargestellt.</p> <p>Für die Responderanalyse über 24 Wochen werden pro Studienarm die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die das Response-Kriterium erfüllten, dargestellt. Als Effektschätzer werden jeweils das RR, das OR und die RD mit dem jeweiligen 95%-KI angegeben. Die Analyse basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit der Behandlung, Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg) als Kovariablen.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens 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
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom Patienten selbst [Kinder-Version] oder von den Eltern [Eltern-Version] erhoben. Diese hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit

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

Die Rücklaufquoten für die absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R sind Tabelle 4-46 dargestellt.

Tabelle 4-46: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
Patienten mit F508del/MF-Mutation						
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)

Studie VX19-445-116	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	58 (96,7)	59 (98,3)	60 (100,0)	57 (95,0)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	60	60 (100,0)	59 (98,3)	60 (100,0)	59 (98,3)	58 (96,7)
PLA	61	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	61 (100,0)	59 (96,7)
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.</p> <p>n gibt jeweils die Anzahl an Patienten mit nicht fehlenden Werten zu der jeweiligen Visite an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patienten (N).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.8.1 und Table 2.1.11.1 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>						

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 4-47: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	86,17±13,58	58	90,13±12,58	58	4,25±12,00	60	3,89 [-0,50; 8,28]; p=0,0821 0,32 [-0,04; 0,68]; p=0,0828
PLA	61	80,51±22,69	59	82,58±20,93	59	1,60±16,89	61	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	90,49±10,88	58	91,43±10,14	58	1,20±10,05	60	3,21 [-0,42; 6,83]; p=0,0827 0,32 [-0,04; 0,68]; p=0,0833
PLA	61	85,31±16,45	59	85,31±17,46	59	-0,28±14,76	61	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	74,11±13,05	58	78,36±13,02	58	4,57±12,17	60	3,13 [-1,10; 7,36]; p=0,1458 0,27 [-0,09; 0,63]; p=0,1459
PLA	61	70,82±16,29	59	71,53±16,13	59	0,90±14,62	61	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	78,06±11,43	58	82,18±11,86	58	4,09±13,48	60	2,53 [-1,68; 6,73]; p=0,2359 0,22 [-0,14; 0,57]; p=0,2353
PLA	61	76,74±13,94	59	80,16±13,89	59	3,29±12,59	61	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	85,22±10,57	58	87,93±13,36	58	2,87±11,18	60	1,76 [-1,94; 5,47]; p=0,3481 0,17 [-0,19; 0,53]; p=0,3471
PLA	61	82,84±16,12	59	82,49±14,27	59	-0,79±15,81	61	

Studie VX19-445-116	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	65,74±15,60	58	71,96±17,14	58	5,43±16,70	60	5,12 [0,43; 9,81]; p=0,0327 0,39 [0,03; 0,75]; p=0,0336
PLA	61	67,62±17,57	59	66,65±17,66	59	-1,17±16,07	61	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	80,83±17,58	58	81,27±17,51	58	0,96±16,23	60	1,31 [-3,80; 6,43]; p=0,6117 0,09 [-0,27; 0,45]; p=0,6103
PLA	61	78,96±18,42	59	79,90±17,21	59	0,38±18,01	61	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	84,63±20,87	58	94,06±10,66	58	9,20±21,14	60	3,94 [-2,18; 10,06]; p=0,2047 0,23 [-0,13; 0,59]; p=0,2042
PLA	61	84,34±20,32	59	86,63±20,30	59	2,07±17,20	61	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	78,70±19,55	58	86,97±18,40	58	8,24±18,33	60	5,62 [0,27; 10,98]; p=0,0398 0,38 [0,02; 0,74]; p=0,0407
PLA	61	81,24±22,18	59	81,92±22,31	59	0,00±19,13	61	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Esstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	81,67±23,13	58	90,61±20,90	58	9,39±21,81	60	5,06 [-0,97; 11,10]; p=0,0994 0,30 [-0,06; 0,66]; p=0,0998
PLA	61	79,60±23,15	59	82,86±21,96	59	3,20±15,03	61	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Esstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	58	79,31±23,63	58	84,20±20,57	56	4,46±25,12	58	3,92 [-3,11; 10,94]; p=0,2719 0,20 [-0,16; 0,56]; p=0,2710
PLA	61	76,23±27,63	59	76,84±26,63	59	0,85±22,19	61	

Studie VX19-445-116	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	72,22±18,69	58	73,37±21,42	58	1,53±18,90	60	-0,09 [-5,77; 5,58]; p=0,9737
PLA	61	74,13±20,26	59	77,21±21,18	59	2,26±17,96	61	-0,01 [-0,36; 0,35]; p=0,9736
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	59,26±20,93	58	64,37±20,47	58	5,56±20,94	60	4,20 [-1,92; 10,31]; p=0,1768
PLA	61	60,11±20,12	59	62,15±15,86	59	2,07±20,16	61	0,25 [-0,11; 0,61]; p=0,1767
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	60	77,96±15,65	58	82,38±15,58	58	4,41±20,39	60	2,23 [-3,25; 7,71]; p=0,4213
PLA	61	70,31±19,32	59	73,45±19,47	59	2,64±17,30	61	0,15 [-0,21; 0,50]; p=0,4200
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.</p> <p>MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.</p> <p>SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerzte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor $1-3/(4m-1)$, wobei m der Freiheitsgrad ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.8.2 und Table 2.1.11.2 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>								

In der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 8,24 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm blieben die Werte bis Woche 24 unverändert. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 5,62 ([95%-KI]: [0,27; 10,98]; p=0,0398) zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der allerdings nicht klinisch relevant ist.

In der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version] stiegen bzw. verbesserten sich die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 5,43 Punkte; im Placebo-Arm verminderten sich die Werte bis Woche 24 um 1,17 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 5,12 ([95%-KI]: [0,43; 9,81]; $p=0,0327$) zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der allerdings nicht klinisch relevant ist.

Für alle weiteren Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

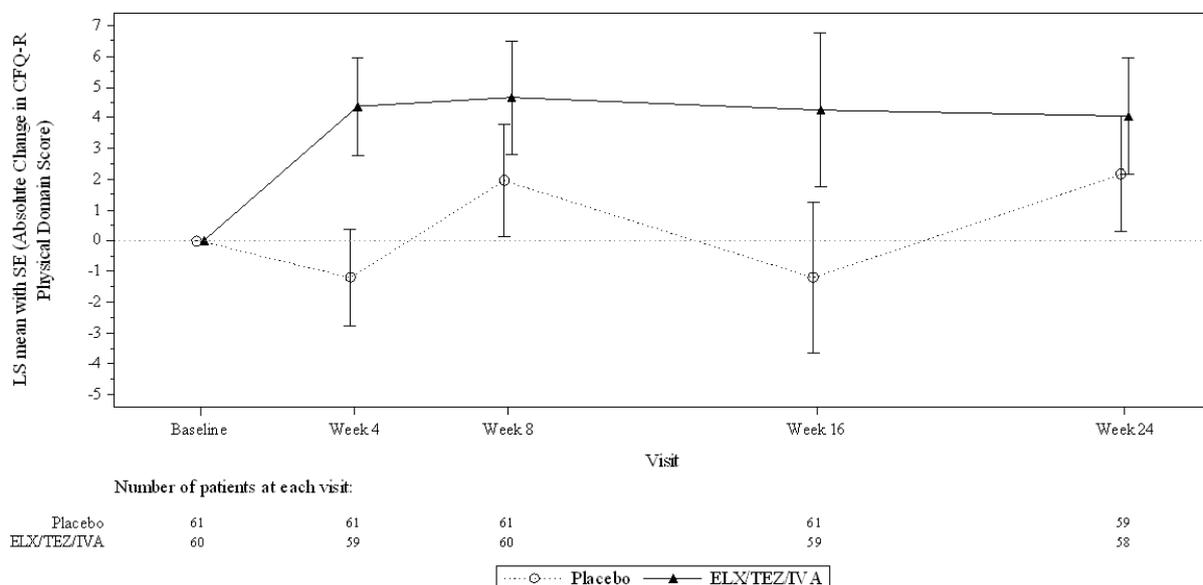


Abbildung 4-8: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

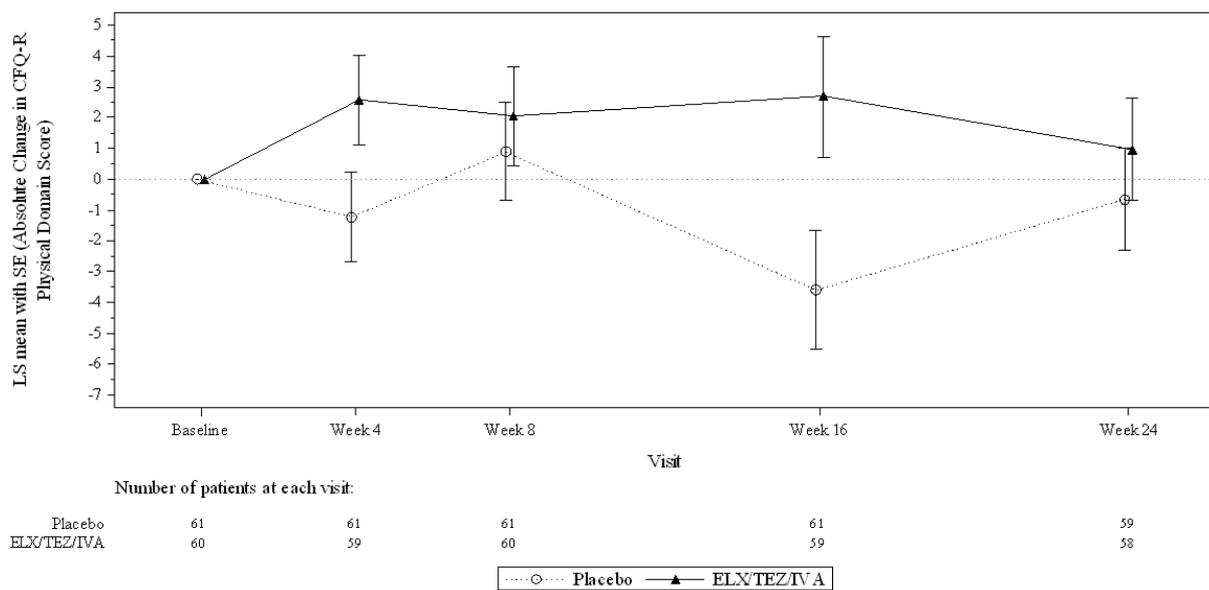


Abbildung 4-9: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

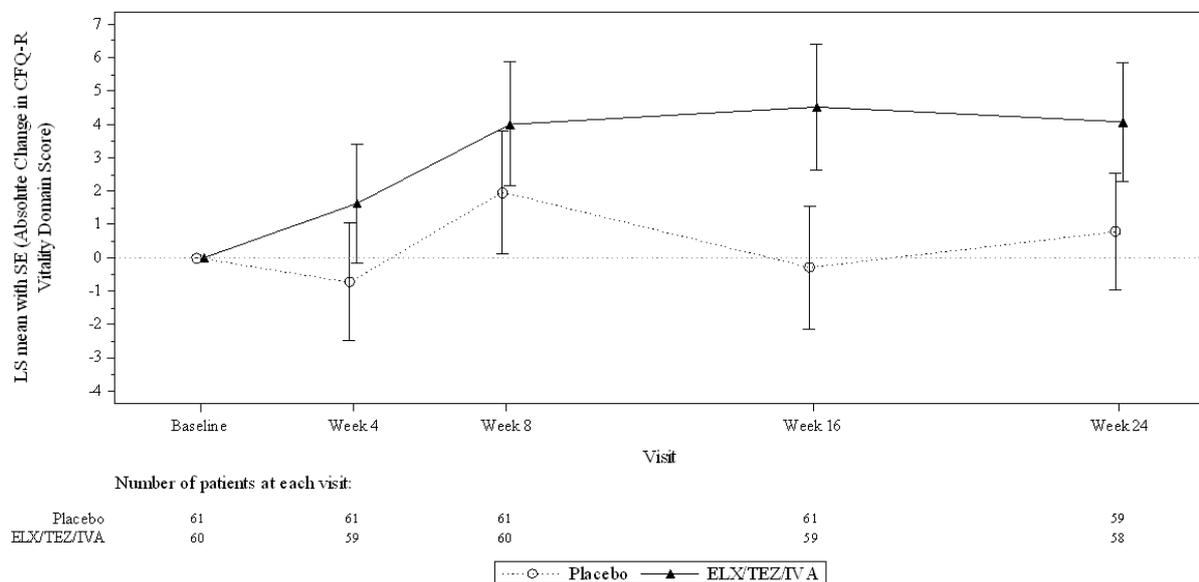


Abbildung 4-10: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

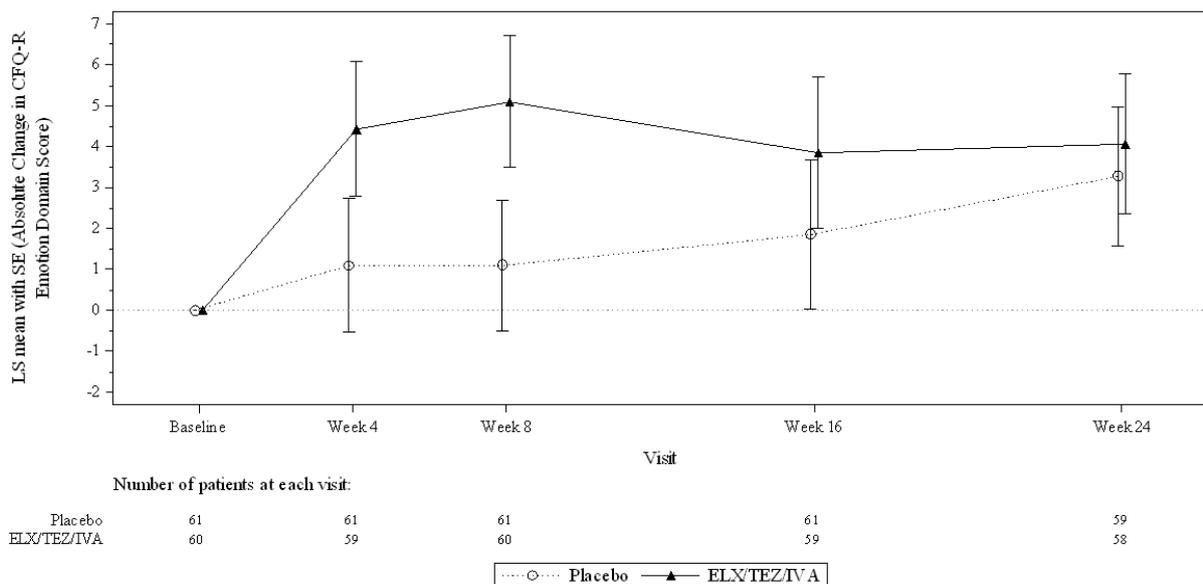


Abbildung 4-11: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

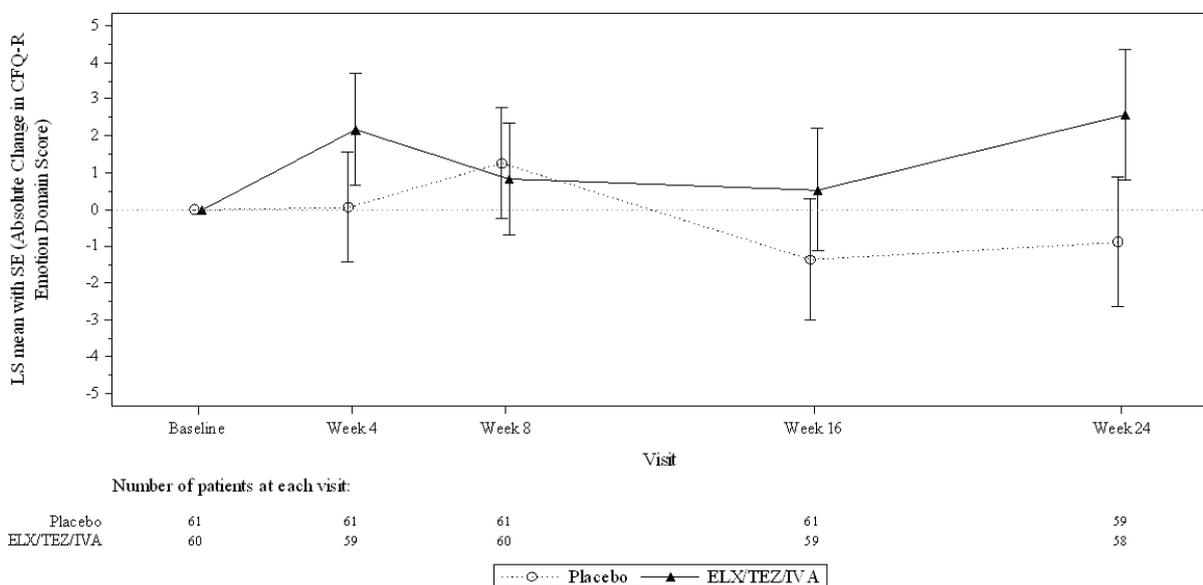


Abbildung 4-12: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

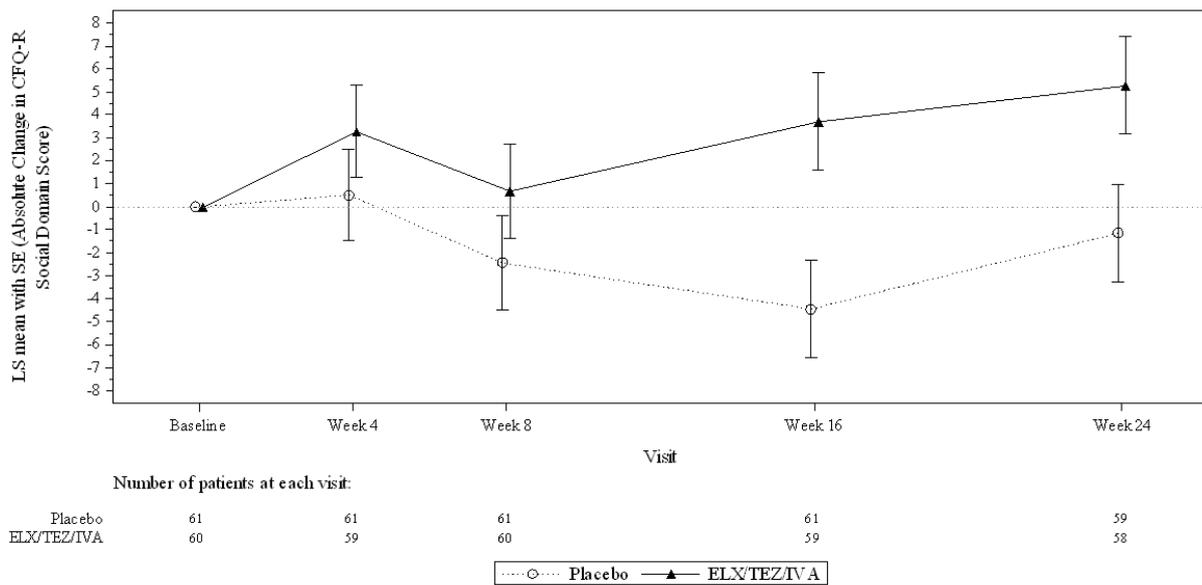


Abbildung 4-13: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

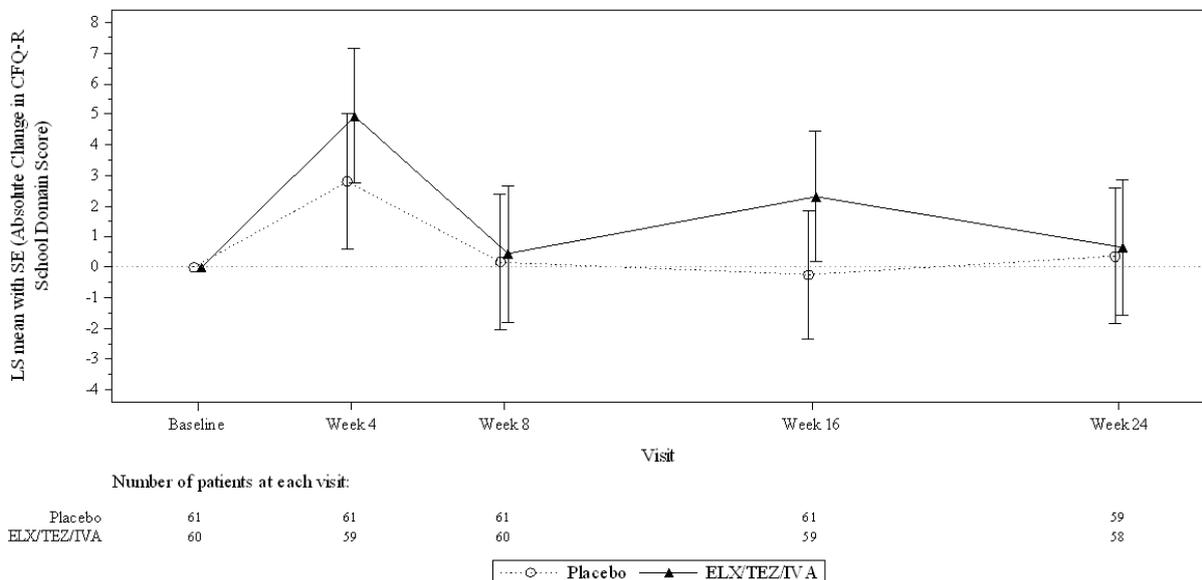


Abbildung 4-14: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

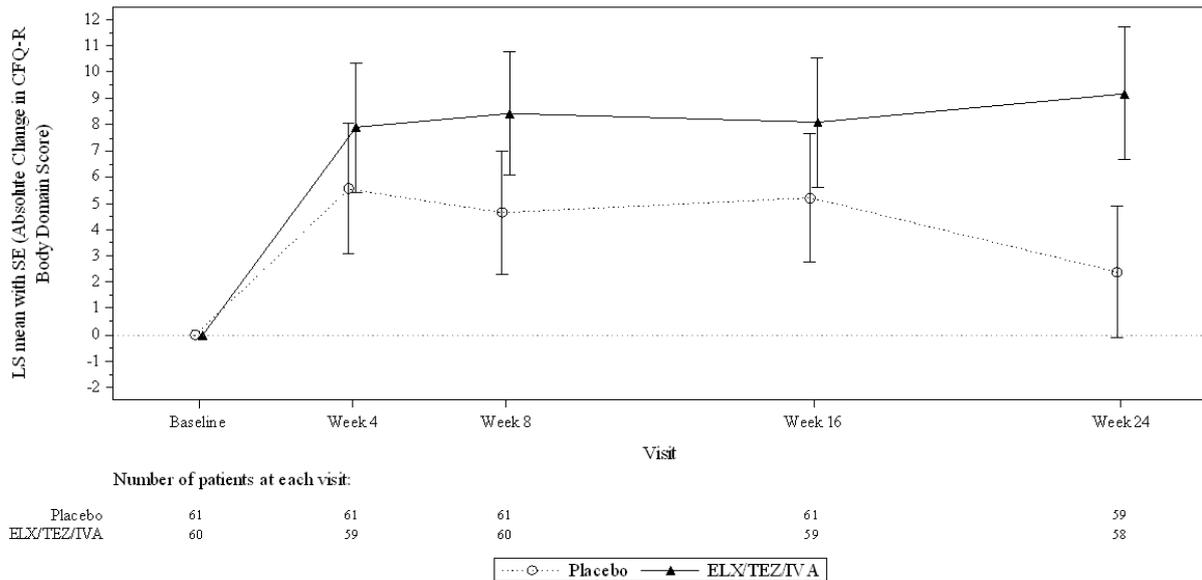


Abbildung 4-15: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

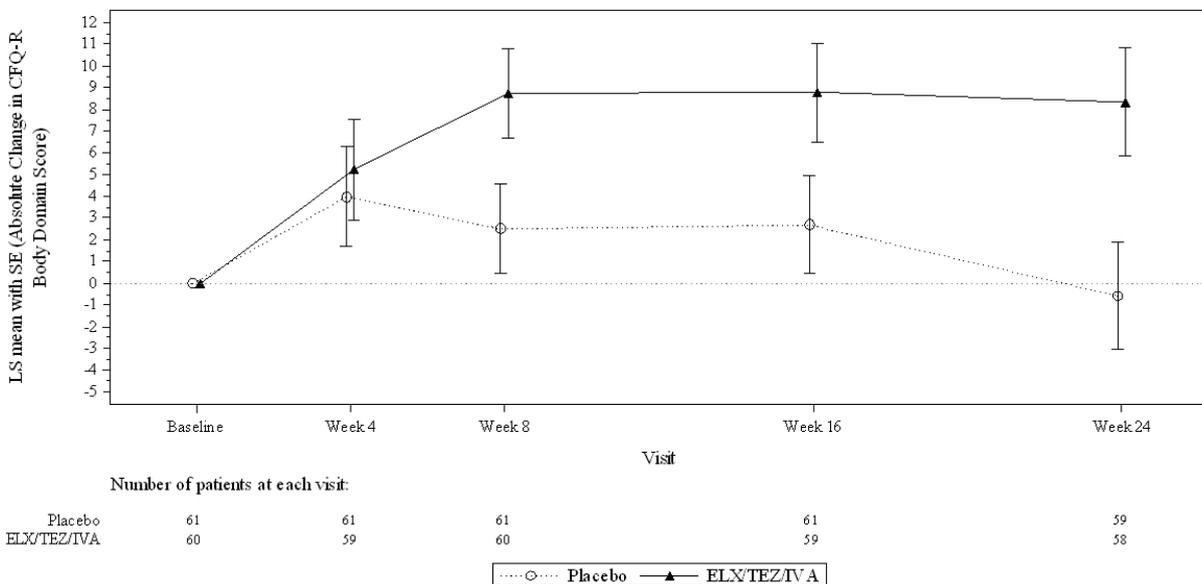


Abbildung 4-16: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

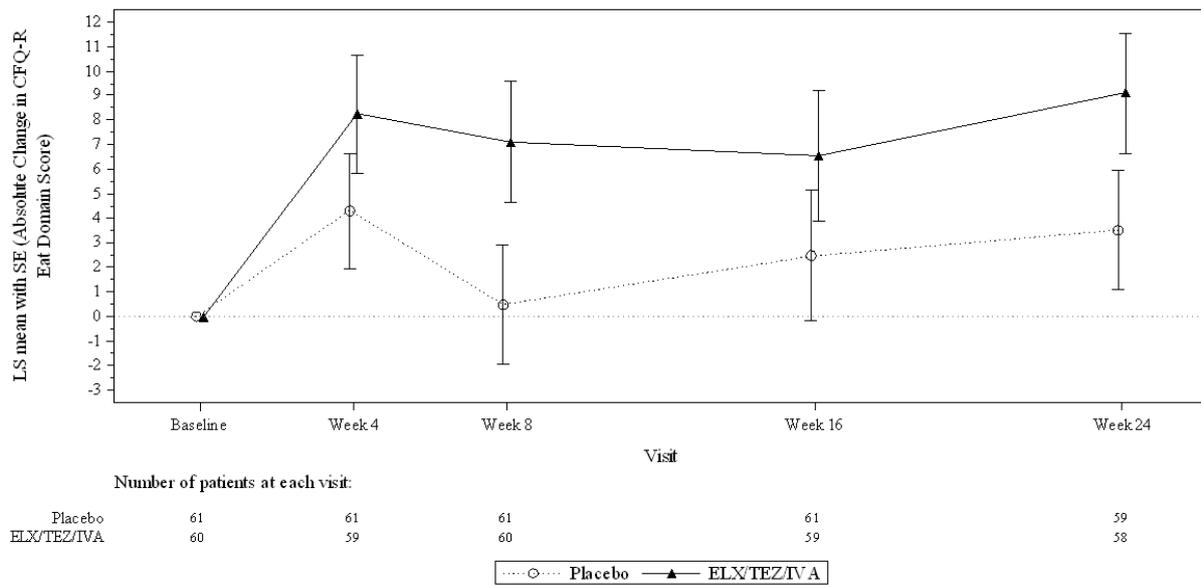


Abbildung 4-17: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

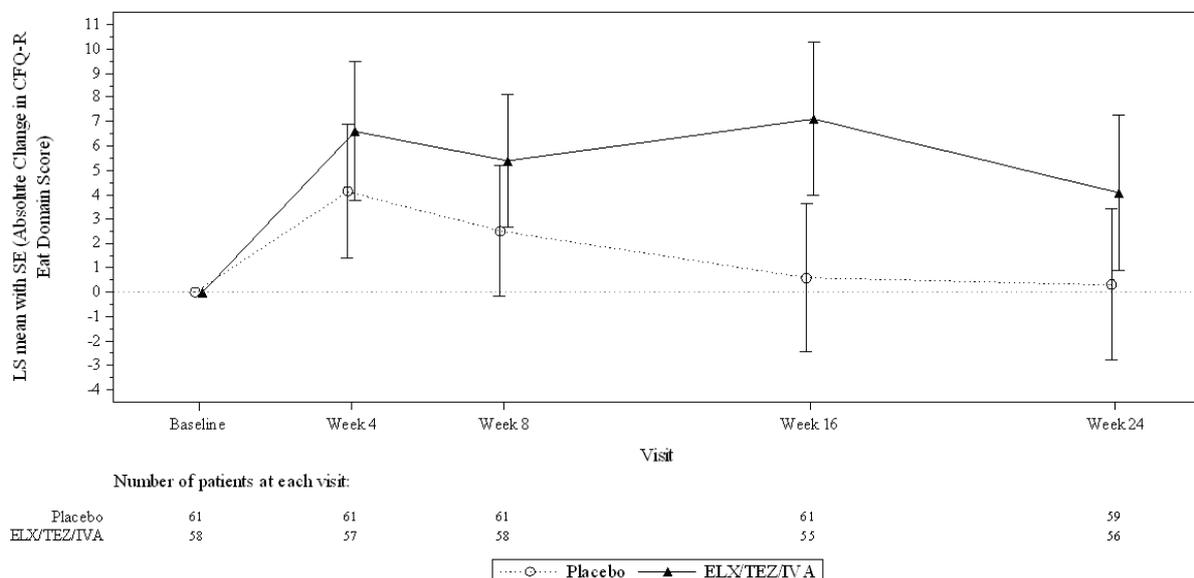


Abbildung 4-18: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

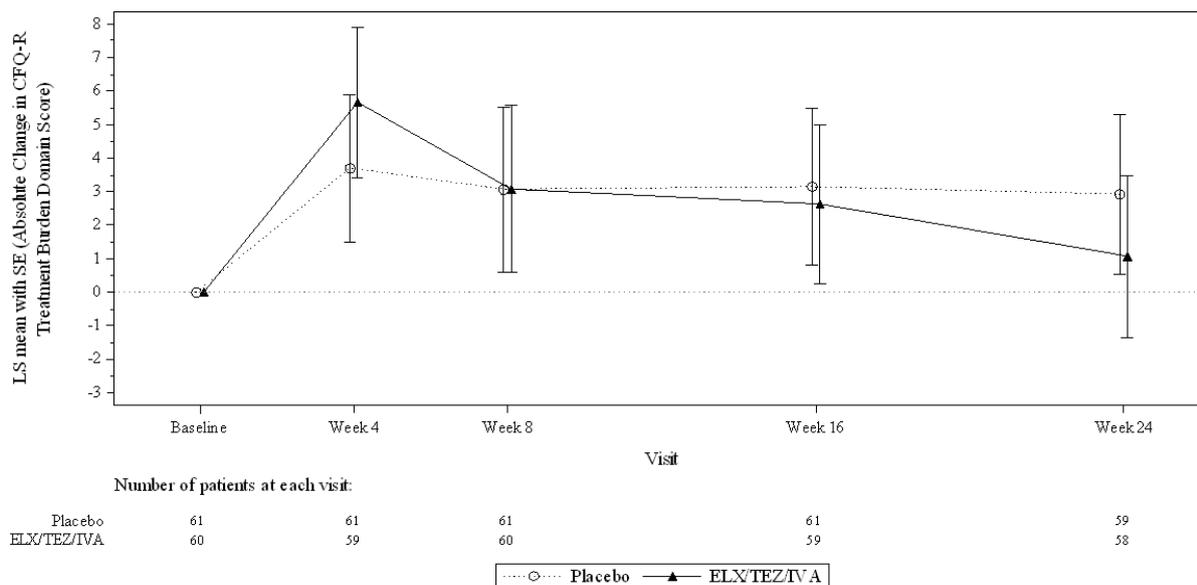


Abbildung 4-19: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ [Kinder-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

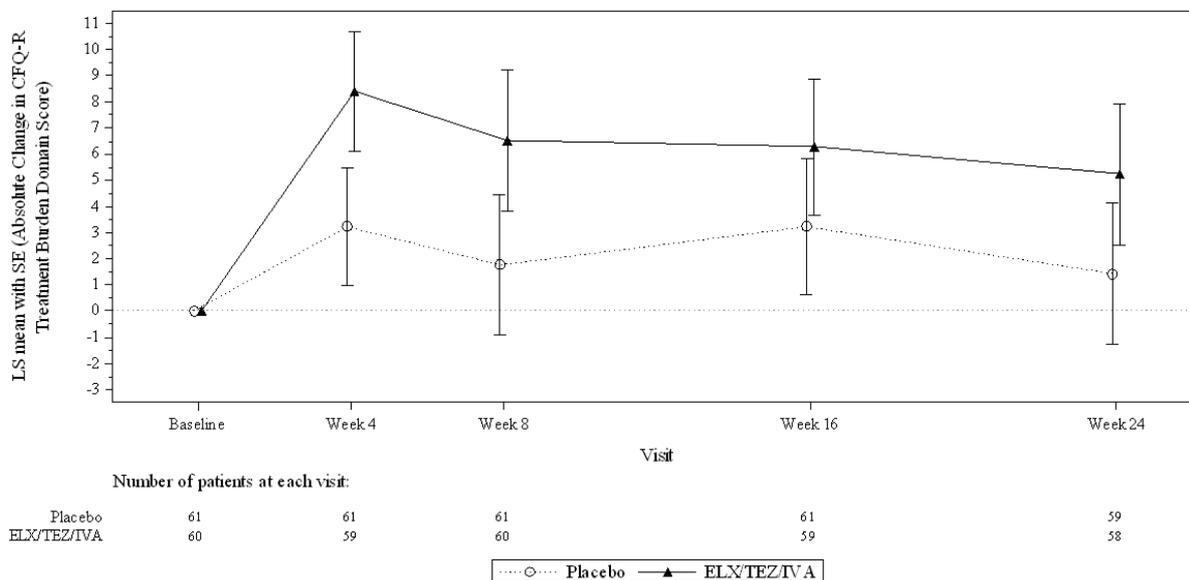


Abbildung 4-20: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

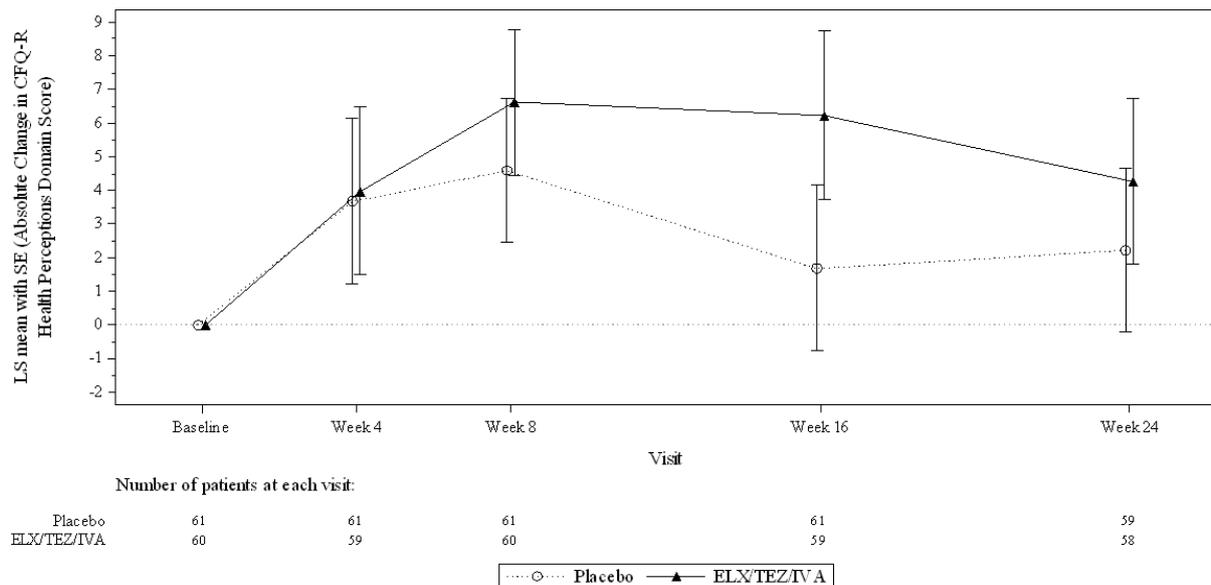


Abbildung 4-21: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Quelle: Figure 2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Responderanalyse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation			
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]			
IVA/TEZ/ELX	8 (13,3)	60	0,77 [0,33; 1,81]; p=0,5494 0,70 [0,25; 1,98]; p=0,5058 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	10 (16,4)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
IVA/TEZ/ELX	3 (5,0)	60	0,35 [0,10; 1,27]; p=0,1095* 0,30 [0,07; 1,33]; p=0,1132 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	7 (11,5)	61	

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
IVA/TEZ/ELX	9 (15,0)	60	1,45 [0,55; 3,84]; p=0,4514 1,51 [0,50; 4,60]; p=0,4685 0,04 [-0,07; 0,16]; p=0,4693
PLA	6 (9,8)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]			
IVA/TEZ/ELX	8 (13,3)	60	1,43 [0,54; 3,83]; p=0,4742 1,54 [0,49; 4,84]; p=0,4634 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	6 (9,8)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
IVA/TEZ/ELX	2 (3,3)	60	0,25 [0,05; 1,20]; p=0,0842 0,25 [0,05; 1,27]; p=0,0938 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	7 (11,5)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]			
IVA/TEZ/ELX	10 (16,7)	60	1,65 [0,63; 4,28]; p=0,3068 1,76 [0,59; 5,26]; p=0,3080 0,07 [-0,06; 0,19]; p=0,2998
PLA	6 (9,8)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
IVA/TEZ/ELX	10 (16,7)	60	0,93 [0,41; 2,12]; p=0,8595 0,98 [0,37; 2,59]; p=0,9656 0,03 [-0,11; 0,16]; p=0,7103
PLA	10 (16,4)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]			
IVA/TEZ/ELX	16 (26,7)	60	1,53 [0,77; 3,02]; p=0,2259 1,83 [0,72; 4,62]; p=0,2029 0,07 [-0,06; 0,21]; p=0,2724
PLA	10 (16,4)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
IVA/TEZ/ELX	17 (28,3)	60	1,71 [0,84; 3,52]; p=0,1417 1,98 [0,82; 4,81]; p=0,1313 0,13 [-0,02; 0,27]; p=0,0858
PLA	10 (16,4)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]			
IVA/TEZ/ELX	12 (20,0)	60	0,98 [0,48; 2,00]; p=0,9480 0,97 [0,39; 2,42]; p=0,9449 -0,01 [-0,15; 0,12]; p=0,8751
PLA	12 (19,7)	61	

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Esstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
IVA/TEZ/ELX	14 (23,3)	60	0,83 [0,43; 1,59]; p=0,5737 0,85 [0,36; 1,99]; p=0,7022 0,01 [-0,14; 0,16]; p=0,9098
PLA	15 (24,6)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]			
IVA/TEZ/ELX	14 (23,3)	60	1,26 [0,63; 2,51]; p=0,5161 1,27 [0,52; 3,15]; p=0,6006 0,04 [-0,10; 0,18]; p=0,5508
PLA	11 (18,0)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
IVA/TEZ/ELX	16 (26,7)	60	1,05 [0,56; 1,96]; p=0,8841 1,08 [0,47; 2,46]; p=0,8599 0,02 [-0,14; 0,18]; p=0,8349
PLA	15 (24,6)	61	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
IVA/TEZ/ELX	14 (23,3)	60	1,20 [0,60; 2,40]; p=0,6030 1,25 [0,52; 3,02]; p=0,6129 0,04 [-0,11; 0,18]; p=0,6366
PLA	12 (19,7)	61	
<p>Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR wird ein generalisiertes lineares Modell mit dem Faktor Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg), verwendet. Es wird eine Binomial-Verteilung mit einem log-Link verwendet. Falls das log-Binomial-Modell nicht konvergiert, wird ein modifiziertes Poisson-Modell mit log-Link verwendet und durch einen „*“ gekennzeichnet.</p> <p>Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand des OR wird ein generalisiertes lineares Modell mit dem Faktor Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg), verwendet. Es wird eine Binomial-Verteilung mit einem logit-Link verwendet.</p> <p>Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand der RD wird ein generalisiertes lineares Modell verwendet mit der Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Es wird eine Binomial-Verteilung mit einer natürlichen Linkfunktion verwendet.</p> <p>NA: Modell konvergiert nicht</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.10 und Table 2.1.13 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>			

Bezüglich der Analyse der Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich für alle Domänen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Numerische Vorteile für die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ergaben sich für die folgenden Domänen: „Vitalität“ [Eltern-Version], „Gefühlslage“ [Kinder-Version], „soziale Einschränkungen“ [Kinder-Version], „Körperbild“ [Kinder-Version und Eltern-Version], „Therapiebelastung“ [Kinder-Version und Eltern-Version] und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ [Eltern-Version].

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.7 Mortalität: Anzahl der Todesfälle – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – RCT

Studie	Operationalisierung
VX19-445-116	<p>Anzahl der Todesfälle</p> <p>Anteil der Patienten, für die innerhalb der Behandlungsphase ein UE gemeldet wurde, das den anschließenden Tod des Studienteilnehmers verursachte.</p> <p>Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer werden jeweils das RR, das OR und die RD mit dem jeweiligen 95%-KI angegeben.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität: Anzahl der Todesfälle 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
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine

sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation			
Anzahl der Todesfälle			
IVA/TEZ/ELX	0 (0,0)	60	NA [NA; NA]; p=NA NA [NA; NA]; p=NA NA [NA; NA]; p=NA
PLA	0 (0,0)	61	
MedDRA Version 24.0. Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und des RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztafel NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 3.1.7 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]			

Es sind in beiden Studienarmen keine Todesfälle während der Studiendauer aufgetreten.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.8 Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT

Studie	Operationalisierung
VX19-445-116	<p>Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten</p> <p>Es werden folgende Gesamtraten der UE, die während der Behandlung auftraten, betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit UE • Anzahl der Patienten mit SUE • Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4) • Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten <p>Dargestellt ist jeweils die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE, das bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat.</p> <p>Bei der Berechnung der Gesamtraten der UE werden sämtliche Ereignisse eingeschlossen. In einer ergänzenden Auswertung in Anhang 4-G werden Ereignisse, die zum Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose zählen, als erkrankungsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustands oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustands während der Studie, der nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 24.0 zusammengefasst.</p> <p>Ein SUE war allgemein definiert als ein UE, bei welchem mindestens einer der folgenden Gründe zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme oder 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) <p>Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht dem Schweregrad „schwer“ bzw. „potenziell lebensbedrohlich“.</p> <p>Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer werden jeweils das RR, das OR und die RD mit dem jeweiligen 95%-KI angegeben.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten 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
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation			
Anzahl der Patienten mit UE			
IVA/TEZ/ELX	48 (80,0)	60	0,86 [0,74; 0,99]; p=0,0332 0,28 [0,09; 0,93]; p=0,0372 -0,13 [-0,25; -0,02]; p=0,0265
PLA	57 (93,4)	61	
Anzahl der Patienten mit SUE			
IVA/TEZ/ELX	4 (6,7)	60	0,45 [0,15; 1,39]; p=0,1654 0,41 [0,12; 1,42]; p=0,1608 -0,08 [-0,19; 0,03]; p=0,1463
PLA	9 (14,8)	61	
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)			
IVA/TEZ/ELX	2 (3,3)	60	1,02 [0,15; 6,99]; p=0,9866 1,02 [0,14; 7,47]; p=0,9866 0,00 [-0,06; 0,06]; p=0,9866
PLA	2 (3,3)	61	
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten			
IVA/TEZ/ELX	1 (1,7)	60	NA [NA; NA]; p=NA NA [NA; NA]; p=NA 0,02 [-0,02; 0,05]; p=0,3132
PLA	0 (0,0)	61	
MedDRA Version 24.0. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und des RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztafel NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 3.1.1, Table 3.1.2, Table 3.1.3 und Table 3.1.4 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]			

Der Anteil an Patienten mit UE beträgt im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm 80,0%; im Placebo-Arm beträgt er 93,4%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 0,86 ([95%-KI]: [0,74; 0,99]; p=0,0332).

Der Anteil an Patienten mit SUE beträgt im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm 6,7%; im Placebo-Arm beträgt er 14,8%. Es zeigt sich

kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 0,45 ([95%-KI]: [0,15; 1,39]; p=0,1654).

Der Anteil an Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4) beträgt im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm und im Placebo-Arm 3,3%. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 1,02 ([95%-KI]: [0,15; 6,99]; p=0,9866).

Der Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, beträgt im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm 1,7%; das zum Therapieabbruch führende UE war Hautausschlag. Es handelte sich um ein schweres UE, das nach Absetzen der Studienmedikation wieder abgeklungen ist. Im Placebo-Arm beträgt der Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, 0,0%. Der Behandlungseffekt ist nicht berechenbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.9 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – RCT

Studie	Operationalisierung
VX19-445-116	<p>Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT</p> <p>Anzahl der Patienten, mit häufigen</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC und PT, • SUE nach SOC und PT, • schweren UE (Grad 3 oder 4) nach SOC und PT <p>bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode).</p> <p>Die Anzahl der UE pro SOC und PT werden berichtet für</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten beobachtet wurden, ODER UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • schwere UE vom Grad 3 oder 4, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden, ODER schwere UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • SUE, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden, ODER SUE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. <p>Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer wird jeweils das RR mit dem jeweiligen 95%-KI angegeben.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach SOC und PT getrennt nach maximalem Schweregrad sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT, ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamte SOC			
IVA/TEZ/ELX	26 (43,3)	60	0,64 [0,46; 0,90]; p=0,0110
PLA	41 (67,2)	61	

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignissen (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert
Husten			
IVA/TEZ/ELX	14 (23,3)	60	0,55 [0,32; 0,94]; p=0,0297
PLA	26 (42,6)	61	
Husten mit Auswurf			
IVA/TEZ/ELX	7 (11,7)	60	1,19 [0,42; 3,32]; p=0,7455
PLA	6 (9,8)	61	
Rhinorrhoe			
IVA/TEZ/ELX	7 (11,7)	60	1,02 [0,38; 2,72]; p=0,9738
PLA	7 (11,5)	61	
Schmerzen im Oropharynx			
IVA/TEZ/ELX	3 (5,0)	60	0,25 [0,08; 0,86]; p=0,0270
PLA	12 (19,7)	61	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamte SOC			
IVA/TEZ/ELX	21 (35,0)	60	0,65 [0,43; 0,98]; p=0,0398
PLA	33 (54,1)	61	
Nasopharyngitis			
IVA/TEZ/ELX	7 (11,7)	60	0,79 [0,31; 1,99]; p=0,6174
PLA	9 (14,8)	61	
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose			
IVA/TEZ/ELX	1 (1,7)	60	0,06 [0,01; 0,46]; p=0,0066
PLA	16 (26,2)	61	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamte SOC			
IVA/TEZ/ELX	19 (31,7)	60	0,60 [0,39; 0,94]; p=0,0252
PLA	32 (52,5)	61	
Abdominalschmerz			
IVA/TEZ/ELX	5 (8,3)	60	0,30 [0,12; 0,76]; p=0,0111
PLA	17 (27,9)	61	
Diarrhö			
IVA/TEZ/ELX	4 (6,7)	60	0,68 [0,20; 2,28]; p=0,5300
PLA	6 (9,8)	61	

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignissen (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamte SOC			
IVA/TEZ/ELX	19 (31,7)	60	1,49 [0,81; 2,73]; p=0,2024
PLA	13 (21,3)	61	
Kopfschmerzen			
IVA/TEZ/ELX	18 (30,0)	60	1,53 [0,81; 2,89]; p=0,1946
PLA	12 (19,7)	61	
Untersuchungen			
Gesamte SOC			
IVA/TEZ/ELX	15 (25,0)	60	0,85 [0,47; 1,52]; p=0,5787
PLA	18 (29,5)	61	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Gesamte SOC			
IVA/TEZ/ELX	14 (23,3)	60	1,78 [0,81; 3,93]; p=0,1540
PLA	8 (13,1)	61	
Ausschlag			
IVA/TEZ/ELX	6 (10,0)	60	2,03 [0,53; 7,76]; p=0,2990
PLA	3 (4,9)	61	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Gesamte SOC			
IVA/TEZ/ELX	7 (11,7)	60	0,89 [0,34; 2,30]; p=0,8092
PLA	8 (13,1)	61	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Gesamte SOC			
IVA/TEZ/ELX	5 (8,3)	60	0,73 [0,24; 2,16]; p=0,5654
PLA	7 (11,5)	61	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamte SOC			
IVA/TEZ/ELX	3 (5,0)	60	0,31 [0,09; 1,05]; p=0,0605
PLA	10 (16,4)	61	

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gesamte SOC			
IVA/TEZ/ELX	3 (5,0)	60	0,44 [0,12; 1,61]; p=0,2120
PLA	7 (11,5)	61	
MedDRA Version 24.0. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal mit dem maximalen Schweregrad in dieser Kategorie gezählt. SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 10% der Patienten beobachtet wurden ODER 2) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind. Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztafel. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 3.1.1 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]			

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums beträgt der Anteil an Patienten mit Ereignis im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm 43,3%; im Placebo-Arm beträgt er 67,2%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 0,64 ([95%-KI]: [0,46; 0,90]; p=0,0110).

Für das PT Husten der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums beträgt der Anteil an Patienten mit Ereignis im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm 23,3%; im Placebo-Arm beträgt er 42,6%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 0,55 ([95%-KI]: [0,32; 0,94]; p=0,0297).

Für das PT Schmerzen im Oropharynx der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums beträgt der Anteil an Patienten mit Ereignis im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm 5,0%; im Placebo-Arm beträgt er 19,7%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 0,25 ([95%-KI]: [0,08; 0,86]; p=0,0270).

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen beträgt der Anteil an Patienten mit Ereignis im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm 35,0%; im Placebo-Arm beträgt er 54,1%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 0,65 ([95%-KI]: [0,43; 0,98]; p=0,0398).

Für das PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen beträgt der Anteil an Patienten mit Ereignis im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm 1,7%; im Placebo-Arm beträgt er 26,2%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 0,06 ([95%-KI]: [0,01; 0,46]; p=0,0066). Angesichts der besonderen Belastung durch Exazerbationen, die oft zu einer i.v. Antibiose und/oder Hospitalisierung führen, sowie der Rolle von Exazerbationen als Treiber der Progression der CF-Lungenerkrankung sind diese Ergebnisse von besonderer Bedeutung.

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts beträgt der Anteil an Patienten mit Ereignis im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm 31,7%; im Placebo-Arm beträgt er 52,5%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 0,60 ([95%-KI]: [0,39; 0,94]; p=0,0252).

Für das PT Abdominalschmerz der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts beträgt der Anteil an Patienten mit Ereignis im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm 8,3%; im Placebo-Arm beträgt er 27,9%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 0,30 ([95%-KI]: [0,12; 0,76]; p=0,0111).

Für die restlichen häufigen UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamte SOC			
IVA/TEZ/ELX	1 (1,7)	60	0,25 [0,03; 2,21]; p=0,2144
PLA	4 (6,6)	61	
MedDRA Version 24.0. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal mit dem maximalen Schweregrad in dieser Kategorie gezählt. SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 10% der Patienten beobachtet wurden ODER 2) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind. Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztafel. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 3.1.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]			

Für die häufigen SUE nach SOC und PT zeigt sich für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 0,25 ([95%-KI]: [0,03; 2,21]; p=0,2144).

Es traten keine schweren UE auf, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.10 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – RCT

Studie	Operationalisierung
VX19-445-116	<p>Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse</p> <p>Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis von besonderem Interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> • erhöhte Transaminasewerte, • Hautausschlag <p>das bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat.</p> <p>Die UE von besonderem Interesse wurden durch folgende Preferred Terms (gemäß MedDRA Version 24.0) kodiert:</p> <p><u>Erhöhte Transaminasewerte</u> Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Transaminases abnormal, Transaminases increased, Liver function test abnormal, Liver function test increased, Hypertransaminasaemia, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme increased</p> <p><u>Hautausschlag</u> Rash, Rash erythematous, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash maculovesicular, Rash vesicular, Rash pruritic, Rash follicular, Rash pustular, Nodular rash, Drug eruption, Fixed eruption, Urticaria, Urticaria papular, Urticaria vesiculosa, Urticarial dermatitis, Rash morbilliform, Rash papular, Rash papulosquamous, Rash rubelliform, Rash scarlatiniform, Drug hypersensitivity, Type IV hypersensitivity reaction, Dermatitis, Dermatitis atopic, Epidermolysis, Skin toxicity, Dermatitis allergic, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalised, Erythema multiforme, Exfoliative rash, Mucocutaneous rash, Acute generalised exanthematous pustulosis, Cutaneous vasculitis, Urticarial vasculitis, Dermatitis bullous, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Epidermal necrosis, Oculomucocutaneous syndrome, Skin exfoliation, Skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, Perioral dermatitis, Vasculitic rash, Immune-mediated dermatitis, Penile rash, SJS-TEN overlap, Erythrodermic atopic dermatitis, Scrotal rash, Anal Rash</p> <p>Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer werden jeweils das RR, das OR und die RD mit dem jeweiligen 95%-KI angegeben.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse 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
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation			
Erhöhte Transaminasewerte			
IVA/TEZ/ELX	6 (10,0)	60	2,03 [0,53; 7,76]; p=0,2990 2,15 [0,51; 9,02]; p=0,2962 0,05 [-0,04; 0,14]; p=0,2858
PLA	3 (4,9)	61	

Studie VX19-445-116	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Hautausschlag			
IVA/TEZ/ELX	8 (13,3)	60	2,71 [0,76; 9,73]; p=0,1262 2,97 [0,75; 11,81]; p=0,1212 0,08 [-0,02; 0,19]; p=0,1049
PLA	3 (4,9)	61	
MedDRA Version 24.0. Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und des RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztafel. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 3.1.5, Table 3.1.6 und Table 3.1.9 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]			

Der Anteil an Patienten mit erhöhten Transaminasewerten im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm beträgt 10,0%; im Placebo-Arm beträgt er 4,9%. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 2,03 ([95%-KI]: [0,53; 7,76]; p=0,2990). Kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer [97].

Der Anteil an Patienten mit Hautausschlag im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm beträgt 13,3%; im Placebo-Arm beträgt er 4,9%. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 2,71 ([95%-KI]: [0,76; 9,73]; p=0,1262). Kein Ereignis im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm war schwerwiegend oder schwer. Im Placebo-Arm traten bei 2 Patienten schwere Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3 oder 4) und bei einem Patienten schwerwiegende Ereignisse auf [97].

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.11 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

Folgende Subgruppen wurden für die Studie VX19-445-116 analysiert und die entsprechenden Ergebnisse für alle Endpunkte in diesem Dossier dargestellt:

- FEV₁% zu Baseline ($\leq 90\%$, $>90\%$)
- Körpergewicht zu Screening (<30 kg, ≥ 30 kg)
- LCI_{2,5} zu Screening (<10 , ≥ 10)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Geografische Region (Europa, Andere [Kanada, Israel, Australien])

Die Subgruppen wurden nachträglich im Rahmen der Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung definiert. Die Wahl der Trennpunkte für quantitative Merkmale wurde in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. FEV₁% und LCI_{2,5} spiegeln dabei den Schweregrad der Erkrankung wider.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Abschnitt generell dargestellt, falls für die Effektmodifikation ein Beleg für eine Interaktion vorliegt, d. h. $p < 0,05$ für den Interaktionstest. In allen anderen Fällen wird auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.

Die Auswahl der durchzuführenden Subgruppenanalysen folgt den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers [9] und den aktuell gültigen Modulvorlagen für dieses Dossier. Demnach werden Subgruppenanalysen durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst bzw. falls bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-62 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	FEV ₁ % zu Baseline	Körpergewicht zu Screening	LCI _{2,5} zu Screening	Geschlecht	Geografische Region
Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5}					
VX19-445-116	○	○	○	○	○
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)					
VX19-445-116	○	○	○	○	○
Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter					
VX19-445-116	○	○	○	○	○
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration					
VX19-445-116	○	○	○	○	○
Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens					
VX19-445-116	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens					
VX19-445-116	○	○	○	○	○
Mortalität: Anzahl der Todesfälle					
VX19-445-116	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten					
VX19-445-116	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT					
VX19-445-116	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse					
VX19-445-116	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. a: Subgruppenanalysen für häufige UE nach SOC und PT werden nur durchgeführt, wenn sie auf Gesamstudienebene einen statistisch signifikanten Effekt zeigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-63 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 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VX19-445-116

Subgruppen- faktor Endpunkt Studie	p-Wert des Interaktionstests				
	FEV ₁ % zu Baseline	Körpergewicht zu Screening	LCl _{2,5} zu Screening	Geschlecht	Geografische Region
Morbidität: absolute Veränderung des LCl_{2,5}					
VX19-445-116	0,8665	0,6964	0,0017	0,4232	0,8736
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)					
VX19-445-116	0,1206	0,3665	0,0811	0,9586	0,9927
Morbidität: absolute Veränderung des BMI					
VX19-445-116	0,0981	0,6602	0,0349	0,7473	0,9041
Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score					
VX19-445-116	0,0421	0,5704	0,0111	0,6855	0,8442
Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score					
VX19-445-116	0,0626	0,5770	0,0209	0,8399	0,5265
Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score					
VX19-445-116	0,4870	0,9978	0,9291	0,9510	0,4882
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration					
VX19-445-116	0,2520	0,7638	0,4671	0,5405	0,0112
Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,5849	0,0063	0,1198	0,1358	0,5973
Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,1210	0,0539	0,4267	0,0829	0,4433
Morbidität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,6398*	0,1579*	0,0079*	0,2503*	0,8716*
Morbidität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,0317*	0,1434*	0,0547*	0,5640*	0,7359*
Morbidität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,5842	0,0105	0,1350	0,0088	0,9563

Subgruppenfaktor Endpunkt Studie	p-Wert des Interaktionstests				
	FEV ₁ % zu Baseline	Körpergewicht zu Screening	LCl _{2,5} zu Screening	Geschlecht	Geografische Region
Morbidität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,1263*	0,0321*	0,1609*	0,1228*	NA
Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,1600	0,3278	0,0903	0,1964	0,7759
Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,0932	0,8877	0,3108	0,9191	0,6354
Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,4973	0,6325	0,4146	0,7688	0,8629
Morbidität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,8087	0,9927	0,3173*	0,4412	0,8690
Morbidität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,0595	0,9845	0,6023	0,9669*	0,5767
Morbidität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,2928*	0,1828	0,6111*	0,3746	0,6427
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,6323	0,0379	0,1626	0,8574	0,8294
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,9460	0,0648	0,3276	0,4519	0,1375
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,9163	0,2858	0,9230	0,0592	0,8818
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,3878	0,9387	0,2420	0,8029	0,5405

Subgruppenfaktor Endpunkt Studie	p-Wert des Interaktionstests				
	FEV ₁ % zu Baseline	Körpergewicht zu Screening	LCI _{2,5} zu Screening	Geschlecht	Geografische Region
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,9485	0,1726	0,6779	0,1470	0,4047
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,5589	0,4499	0,3158	0,5233	0,6845
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,7401	0,3196	0,5303	0,6876	0,0353
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,2274	0,3307	0,6503	0,6569	0,7662
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,4315	0,1162	0,5872	0,7075	0,5858
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,9636	0,3049	0,1766	0,2591	0,5967
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,2252	0,3776	0,9285	0,3075	0,0220
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,1089	0,1286	0,0168	0,7046	0,5133
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,6572	0,0317	0,2176	0,5099	0,3688
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,6941	0,8495	0,7037	0,0896	0,2184
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,7741	0,0147	0,1116*	0,4086*	0,3218

Subgruppenfaktor Endpunkt Studie	p-Wert des Interaktionstests				
	FEV ₁ % zu Baseline	Körpergewicht zu Screening	LCI _{2,5} zu Screening	Geschlecht	Geografische Region
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	-	-	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	-	0,2058	-	-	0,4928
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	-	0,4094	NA	-	0,1805
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	-	-	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,3644*	0,2180	0,3807*	-	0,4927
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,4863	0,1563	0,8351	0,5790	0,0376
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,8327	0,7770	0,5417	0,7254	0,3098
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,4098	0,4213	0,8677	0,0430	0,8199
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,7848	0,6767	0,8873	0,2004	0,4681
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,0183	0,4929	0,3109	0,2296	0,2695
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]					
VX19-445-116	0,3233	0,1311	0,0613	0,2110	0,7844

Subgruppenfaktor Endpunkt Studie	p-Wert des Interaktionstests				
	FEV ₁ % zu Baseline	Körpergewicht zu Screening	LCI _{2,5} zu Screening	Geschlecht	Geografische Region
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,8527	0,0243	0,1249	0,7857	0,1502
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]					
VX19-445-116	0,3520	0,8083	0,8532	0,0521	0,5538
Mortalität: Anzahl der Todesfälle					
VX19-445-116	-	-	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE					
VX19-445-116	0,0956*	0,7214	0,0032*	0,8078	0,3373
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit SUE					
VX19-445-116	-	-	-	-	0,0491
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)					
VX19-445-116	-	-	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten					
VX19-445-116	-	-	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
VX19-445-116	0,3839	0,9811	0,1438	0,8464	0,9540
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – Husten					
VX19-445-116	0,1641	0,5682	0,4147	0,9761	0,6178
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – Schmerzen im Oropharynx					
VX19-445-116	-	-	-	0,0795	0,9557
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
VX19-445-116	0,2423	0,4661	0,2889	0,6420	0,4897
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose					
VX19-445-116	-	0,0433	-	0,2953	0,5262
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
VX19-445-116	0,3355	0,8491	0,2444	0,9511	0,6765

Subgruppenfaktor Endpunkt Studie	p-Wert des Interaktionstests				
	FEV ₁ % zu Baseline	Körpergewicht zu Screening	LCI _{2,5} zu Screening	Geschlecht	Geografische Region
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – Abdominalschmerz					
VX19-445-116	0,3274	0,5508	0,0880	0,2484	0,3071
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – erhöhte Transaminasewerte					
VX19-445-116	-	-	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – Hautausschlag					
VX19-445-116	-	-	-	-	-
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor).</p> <p>p-Werte auf Ebene der SOC/PT werden nur dann berichtet, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) Das Ergebnis für die Gesamtpopulation ist statistisch signifikant (p-Wert des RR <0,05) und 2) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 3) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Für die restlichen Auswertungen zur Sicherheit/Verträglichkeit werden die p-Werte berichtet, falls die Bedingungen 2) und 3) erfüllt sind. Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben.</p> <p>Für stetige Analysen wird der Interaktions p-Wert anhand eines MMRM berechnet mit Behandlung, Visite, Subgruppe und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Für den Subgruppenfaktor Körpergewicht zu Screening wird die Kovariable Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg) aus dem Modell entfernt.</p> <p>Für Responderanalysen der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird der Interaktions p-Wert für das RR anhand eines generalisierten linearen Modells berechnet mit der Behandlung, Subgruppe, der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Für den Subgruppenfaktor Körpergewicht zu Screening wird die Kovariable Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg) aus dem Modell entfernt. Für die Analysen zur Sicherheit/Verträglichkeit wird der Interaktions p-Wert für das RR anhand eines generalisierten linearen Modells berechnet mit der Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.</p> <p>Es wird eine Binomial-Verteilung mit einem log-Link verwendet. Falls das log-Binomial-Modell nicht konvergiert, wird ein modifiziertes Poisson-Modell mit log-Link verwendet und durch einen „*“ gekennzeichnet.</p> <p>NA: Modell konvergiert nicht</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.1.1, Table 2.2.2.1, Table 2.2.3.1, Table 2.2.4.1, Table 2.2.5.1, Table 2.2.6.1, Table 2.2.7.1, Table 2.2.8.1, Table 2.2.9.1, Table 2.2.10.1, Table 2.2.11.1, Table 2.2.12.1, Table 2.2.13.1, Table 3.2.1.1, Table 3.2.2.1, Table 3.2.3.1, Table 3.2.4.1, Table 3.2.5.1, Table 3.2.6.1, Table 3.2.7.1, Table 3.2.9.1</p> <p>Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.11.1 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} – RCT

Für den Endpunkt absolute Veränderung des LCI_{2,5} zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors LCI_{2,5} zu Screening. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung des LCI_{2,5}								
<i>LCI_{2,5} zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0017)</i>								
<10								
IVA/TEZ/ELX	34	9,08±1,22	26	7,25±0,61	26	-1,83±1,29	34	-1,69 [-2,12; -1,26]; p<0,0001 -1,86 [-2,43; -1,29]; p<0,0001
PLA	35	8,64±1,05	32	9,39±1,84	32	0,75±1,82	35	
≥10								
IVA/TEZ/ELX	26	11,81±2,29	23	8,16±1,29	23	-3,44±1,73	26	-2,79 [-3,68; -1,90]; p<0,0001 -1,72 [-2,37; -1,08]; p<0,0001
PLA	26	11,25±1,89	24	11,06±2,03	24	-0,05±1,85	26	
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.								
MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI _{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt.								
SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.								
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: Table 2.2.7.1 und Table 2.2.7.2 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]								

Für den Endpunkt absolute Veränderung des LCI_{2,5} zeigt sich für Patienten mit einem LCI_{2,5} zu Screening <10 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (ΔLS MW -1,69 ([95%-KI]:

[-2,12; -1,26]; $p < 0,0001$). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,86 [-2,43; -1,29]; $p < 0,0001$). Auch für Patienten mit einem $LCI_{2,5}$ zu Screening ≥ 10 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (ΔLS MW -2,79 ([95%-KI]: [-3,68; -1,90]; $p < 0,0001$). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,72 [-2,37; -1,08]; $p < 0,0001$). Patienten mit einem $LCI_{2,5}$ zu Screening ≥ 10 zeigen wie zu erwarten eine größere Reduktion des $LCI_{2,5}$ als Patienten mit einem $LCI_{2,5}$ zu Screening < 10 . Aufgrund des niedrigeren Ausgangswertes in der Subgruppe der Patienten mit $LCI_{2,5} < 10$ ist eine Verbesserung schwerer zu erreichen als in der Subgruppe der Patienten mit $LCI_{2,5} \geq 10$. Die Effekte in beiden Subgruppen sind gleichgerichtet und statistisch signifikant sowie klinisch relevant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.2 Subgruppenanalysen: Morbidität: der Lungenfunktion (FEV₁%) – RCT

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Interaktionstests zeigten.

4.3.1.3.11.3 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – RCT

Für den Endpunkt absolute Veränderung des BMI zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors LCI_{2,5} zu Screening. Für den Endpunkt absolute Veränderung des BMI z-Score zeigen sich statistisch signifikante Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenfaktoren FEV₁% zu Baseline und LCI_{2,5} zu Screening. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	Deskriptive Analyse						Veränderung zu Woche 24 (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung des BMI								
<i>LCI_{2,5} zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0349)</i>								
<10								
IVA/TEZ/ELX	34	16,07±1,29	34	16,64±1,49	34	0,57±0,64	34	0,20 [-0,14; 0,55]; p=0,2442 0,28 [-0,20; 0,76]; p=0,2464
PLA	35	16,26±2,69	34	16,71±2,83	34	0,38±0,78	34	
≥10								
IVA/TEZ/ELX	26	16,66±2,37	25	17,97±2,91	25	1,39±1,03	25	1,29 [0,84; 1,74]; p<0,0001 1,61 [0,97; 2,26]; p<0,0001
PLA	26	15,90±1,74	25	16,08±1,73	25	0,10±0,44	25	
Absolute Veränderung des BMI z-Score								
<i>FEV₁% zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0421)</i>								
≤90%								
IVA/TEZ/ELX	24	-0,54±0,69	23	-0,09±0,66	23	0,49±0,48	23	0,50 [0,28; 0,71]; p<0,0001 1,24 [0,65; 1,84]; p=0,0001
PLA	33	-0,53±0,87	31	-0,48±0,83	31	-0,01±0,33	31	

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	Deskriptive Analyse						Veränderung zu Woche 24 (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
>90%								
IVA/TEZ/ELX	36	0,08±0,86	36	0,28±0,90	36	0,19±0,31	36	0,12 [-0,04; 0,29]; p=0,1358 0,38 [-0,13; 0,88]; p=0,1391
PLA	28	-0,22±0,97	28	-0,15±0,96	28	0,07±0,33	28	
LCI_{2,5} zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0111)								
<10								
IVA/TEZ/ELX	34	-0,11±0,71	34	0,07±0,73	34	0,18±0,33	34	0,10 [-0,07; 0,27]; p=0,2587 0,27 [-0,21; 0,75]; p=0,2606
PLA	35	-0,32±1,00	34	-0,19±0,99	34	0,08±0,39	34	
≥10								
IVA/TEZ/ELX	26	-0,24±1,01	25	0,22±0,95	25	0,49±0,46	25	0,53 [0,33; 0,73]; p<0,0001 1,48 [0,84; 2,11]; p<0,0001
PLA	26	-0,48±0,82	25	-0,51±0,75	25	-0,04±0,23	25	
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.</p> <p>MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.</p> <p>SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor $1-3/(4m-1)$, wobei m der Freiheitsgrad ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.2.1, Table 2.2.2.2, Table 2.2.3.1 und Table 2.2.3.2 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>								

Für den Endpunkt absolute Veränderung des BMI zeigt sich für Patienten mit einem LCI_{2,5} zu Screening <10 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (ΔLS MW 0,20 ([95%-KI]: [-0,14; 0,55]; p=0,2442)). Für Patienten mit einem LCI_{2,5} zu Screening ≥10 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (ΔLS MW 1,29 ([95%-KI]: [0,84; 1,74]; p<0,0001)). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 1,61 [0,97; 2,26]; p<0,0001). Die Effekte in beiden Subgruppen sind gleichgerichtet,

wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit $LCI_{2,5}$ zu Screening ≥ 10 deutlicher ist. Da die Effekte gleichgerichtet sind, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt absolute Veränderung des BMI z-Score zeigt sich für Patienten mit einer $FEV_1\%$ zu Baseline $\leq 90\%$ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (Δ LS MW 0,50 ([95%-KI]: [0,28; 0,71]; $p < 0,0001$)). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 1,24 [0,65; 1,84]; $p = 0,0001$). Für Patienten mit einer $FEV_1\%$ zu Baseline $> 90\%$ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (Δ LS MW 0,12 ([95%-KI]: [-0,04; 0,29]; $p = 0,1358$)). Die Effekte in beiden Subgruppen sind gleichgerichtet, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit $FEV_1\%$ zu Baseline $\leq 90\%$ deutlicher ist. Der Baseline-Wert des BMI z-Score war im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm bei Patienten mit $FEV_1\% > 90\%$ allerdings deutlich höher (0,08) als bei Patienten mit $FEV_1\% \leq 90\%$ (-0,54). Da die Effekte gleichgerichtet sind, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt absolute Veränderung des BMI z-Score zeigt sich für Patienten mit einem $LCI_{2,5}$ zu Screening < 10 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (Δ LS MW 0,10 ([95%-KI]: [-0,07; 0,27]; $p = 0,2587$)). Für den Endpunkt BMI z-Score zeigt sich für Patienten mit einem $LCI_{2,5}$ zu Screening ≥ 10 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (Δ LS MW 0,53 ([95%-KI]: [0,33; 0,73]; $p < 0,0001$)). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 1,48 [0,84; 2,11]; $p < 0,0001$). Die Effekte in beiden Subgruppen sind gleichgerichtet, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit $LCI_{2,5}$ zu Screening ≥ 10 deutlicher ist. Der Baseline-Wert des BMI z-Score war im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm bei Patienten mit $LCI_{2,5}$ zu Screening ≥ 10 allerdings niedriger (-0,24) als bei Patienten mit $LCI_{2,5}$ zu Screening < 10 (-0,11). Da die Effekte gleichgerichtet sind, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors $LCI_{2,5}$ zu Screening. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	Deskriptive Analyse						Veränderung zu Woche 24 (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score								
<i>LCI_{2,5} zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0209)</i>								
<10								
IVA/TEZ/ELX	34	-0,30±0,83	34	-0,12±0,79	34	0,18±0,24	34	0,12 [0,00; 0,24]; p=0,0467 0,49 [0,00; 0,97]; p=0,0499
PLA	35	-0,16±0,99	34	-0,06±1,00	34	0,06±0,25	34	
≥10								
IVA/TEZ/ELX	26	-0,23±1,18	25	0,17±1,14	25	0,39±0,31	25	0,38 [0,25; 0,52]; p<0,0001 1,55 [0,91; 2,19]; p<0,0001
PLA	26	-0,46±0,90	25	-0,44±0,86	25	0,00±0,17	25	
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI _{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor $1-3/(4m-1)$, wobei m der Freiheitsgrad ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.2.5.1 und Table 2.2.5.2 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]								

Für den Endpunkt absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zeigt sich für Patienten mit einem LCI_{2,5} zu Screening <10 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (ΔLS MW 0,12 ([95%-KI]: [0,00; 0,24]; p=0,0467)). Der Effekt ist allerdings nicht klinisch relevant. Für Patienten mit einem LCI_{2,5} zu Screening ≥10 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (ΔLS MW 0,38 ([95%-KI]: [0,25; 0,52]; p<0,0001)). Der

Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 1,55 [0,91; 2,19]; $p < 0,0001$). Die Effekte in beiden Subgruppen sind gleichgerichtet und statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Es werden keine Subgruppenergebnisse für den Endpunkt absolute Veränderung des Körpergröße z-Score dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Interaktionstests zeigten.

4.3.1.3.11.4 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – RCT

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors geografische Region. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration								
<i>Geografische Region (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0112)</i>								
Europa								
IVA/TEZ/ELX	43	102,78±10,24	41	41,50±13,00	41	-61,48±15,08	43	-53,78 [-58,57; -48,98]; p<0,0001 -4,63 [-5,42; -3,83]; p<0,0001
PLA	49	101,66±9,15	42	97,99±9,40	42	-3,05±7,35	49	
Andere (Kanada, Israel und Australien)								
IVA/TEZ/ELX	17	103,00±9,59	16	51,03±11,51	16	-52,34±11,26	17	-45,29 [-53,61; -36,98]; p<0,0001 -4,22 [-5,58; -2,86]; p<0,0001
PLA	12	106,29±3,90	11	98,86±17,15	11	-7,14±16,80	12	
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.</p> <p>MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt.</p> <p>SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor $1-3/(4m-1)$, wobei m der Freiheitsgrad ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.4.1 und Table 2.2.4.2 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>								

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zeigt sich für Patienten aus der geografischen Region Europa ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (Δ LS MW -53,78 mmol/L ([95%-KI]: [-58,57; -48,98]; $p < 0,0001$). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -4,63 [-5,42; -3,83]; $p < 0,0001$). Auch für Patienten aus den anderen geografischen Regionen (Kanada, Israel und Australien) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (Δ LS MW -45,29 mmol/L ([95%-KI]: [-53,61; -36,98]; $p < 0,0001$). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -4,22 [-5,58; -2,86]; $p < 0,0001$). Die Effekte in beiden Subgruppen sind gleichgerichtet und statistisch signifikant sowie klinisch relevant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.5 Subgruppenanalysen: Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Körpergewicht zu Screening. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt. Es werden keine Subgruppenergebnisse für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version] dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Interaktionstests zeigten.

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
Körpergewicht zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0063)								
<30 kg								
IVA/TEZ/ELX	39	85,47±13,07	38	93,86±12,51	38	8,33±15,74	39	9,52 [3,91; 15,12]; p=0,0011 0,76 [0,30; 1,23]; p=0,0016
PLA	38	83,99±14,29	36	83,56±15,62	36	0,00±15,81	38	
≥30 kg								
IVA/TEZ/ELX	21	86,11±8,87	20	91,67±12,39	20	4,58±14,17	21	-1,86 [-9,14; 5,42]; p=0,6091 -0,15 [-0,75; 0,45]; p=0,6095
PLA	23	80,43±13,90	23	86,59±9,97	23	6,16±16,71	23	
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.								
MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI _{2,5} . Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.								
SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerzte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.								
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: Table 2.2.8.1 und Table 2.2.8.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]								

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigt sich für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening <30 kg ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor) (Δ LS MW 9,52 ([95%-KI]: [3,91; 15,12]; $p=0,0011$)). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,76 [0,30; 1,23]; $p=0,0016$). Für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening ≥ 30 kg zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (Δ LS MW -1,86 ([95%-KI]: [-9,14; 5,42]; $p=0,6091$)). Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe der Patienten mit Körpergewicht zu Screening <30 kg ist konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe der Patienten mit Körpergewicht zu Screening ≥ 30 kg ist gegengerichtet zur Richtung des Effektschätzers aller Patienten, allerdings ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Die Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppe ≥ 30 kg kann aufgrund der unterschiedlichen Punktzahl zu Studienbeginn nicht sichergestellt werden und die Unterschiede der Effektschätzer ergeben sich möglicherweise aufgrund der Unterschiede zu Baseline. Daher wird für dieses Subgruppenmerkmal von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors LCI_{2,5} zu Screening. Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors FEV₁% zu Baseline. Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigen sich statistisch signifikante Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenfaktoren Körpergewicht zu Screening und Geschlecht. Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Körpergewicht zu Screening. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation			
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]			
<i>LCI_{2,5} zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0079*)</i>			
<10			
IVA/TEZ/ELX	20 (58,8)	34	3,56 [1,64; 7,72]; p=0,0013 9,13 [2,67; 31,22]; p=0,0004 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	6 (17,1)	35	
≥10			
IVA/TEZ/ELX	16 (61,5)	26	1,09 [0,69; 1,74]; p=0,7116* 1,26 [0,40; 3,97]; p=0,6936 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	14 (53,8)	26	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
<i>FEV₁% zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0317*)</i>			
≤90%			
IVA/TEZ/ELX	15 (62,5)	24	1,24 [0,81; 1,90]; p=0,3317* 1,67 [0,51; 5,49]; p=0,3945 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	17 (51,5)	33	
>90%			
IVA/TEZ/ELX	24 (66,7)	36	3,46 [1,75; 6,84]; p=0,0004* 14,07 [3,26; 60,73]; p=0,0004 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	6 (21,4)	28	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]			
<i>Körpergewicht zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0105)</i>			
<30 kg			
IVA/TEZ/ELX	9 (23,1)	39	2,68 [0,80; 9,01]; p=0,1105 3,25 [0,79; 13,30]; p=0,1010 0,15 [0,00; 0,30]; p=0,0466
PLA	3 (7,9)	38	
≥30 kg			
IVA/TEZ/ELX	2 (9,5)	21	0,36 [0,08; 1,71]; p=0,1995* 0,27 [0,04; 1,85]; p=0,1828 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	5 (21,7)	23	

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0088)			
Männlich			
IVA/TEZ/ELX	7 (28,0)	25	6,92 [1,02; 46,93]; p=0,0476* 9,16 [0,99; 84,98]; p=0,0513 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	1 (3,8)	26	
Weiblich			
IVA/TEZ/ELX	4 (11,4)	35	0,47 [0,15; 1,48]; p=0,1964 0,46 [0,11; 1,84]; p=0,2707 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	7 (20,0)	35	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
Körpergewicht zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0321*)			
<30 kg			
IVA/TEZ/ELX	11 (28,2)	39	9,35 [1,24; 70,49]; p=0,0301* 14,10 [1,65; 120,53]; p=0,0156 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	1 (2,6)	38	
≥30 kg			
IVA/TEZ/ELX	6 (28,6)	21	1,28 [0,44; 3,72]; p=0,6463 1,40 [0,35; 5,61]; p=0,6302 0,07 [-0,18; 0,33]; p=0,5675
PLA	5 (21,7)	23	
<p>Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR wird ein generalisiertes lineares Modell mit dem Faktor Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg), verwendet. Es wird eine Binomial-Verteilung mit einem log-Link verwendet. Falls das log-Binomial-Modell nicht konvergiert, wird ein modifiziertes Poisson-Modell mit log-Link verwendet und durch einen „*“ gekennzeichnet.</p> <p>Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand des OR wird ein generalisiertes lineares Modell mit dem Faktor Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg), verwendet. Es wird eine Binomial-Verteilung mit einem logit-Link verwendet.</p> <p>Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand der RD wird ein generalisiertes lineares Modell verwendet mit der Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Es wird eine Binomial-Verteilung mit einer natürlichen Linkfunktion verwendet.</p> <p>Für die Subgruppenanalyse nach Körpergewicht zu Screening wird die Kovariable Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg) aus dem generalisierten linearen Modell entfernt.</p> <p>NA: Modell konvergiert nicht</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.9.1, Table 2.2.9.2, Table 2.2.10.1, Table 2.2.10.2, Table 2.2.12.1, Table 2.2.12.2, Table 2.2.13.1 und Table 2.2.13.2 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116</p>			

Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigt sich für Patienten mit einem LCI_{2,5} zu Screening <10 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor), das RR beträgt 3,56 ([95%-KI]: [1,64; 7,72]; p=0,0013). Für Patienten mit einem LCI_{2,5} zu Screening ≥10 zeigt sich

kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 1,09 ([95%-KI]: [0,69; 1,74]; $p=0,7116$). Die Effekte in beiden Subgruppen sind gleichgerichtet. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigt sich für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening <30 kg kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 2,68 ([95%-KI]: [0,80; 9,01]; $p=0,1105$). Für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening ≥ 30 kg zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 0,36 ([95%-KI]: [0,08; 1,71]; $p=0,1995$). Da in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vorliegt, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigt sich für männliche Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 6,92 ([95%-KI]: [1,02; 46,93]; $p=0,0476$). Für weibliche Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 0,47 ([95%-KI]: [0,15; 1,48]; $p=0,1964$). Der mittlere Baseline-Wert für weibliche Patienten im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm ist deutlich höher (87,9) im Vergleich zu den Baseline-Werten bei weiblichen Patienten im Placebo-Arm und zu männlichen Patienten (jeweils ca. 82,7). Für einen Großteil der weiblichen Patienten ist aufgrund der besseren Werte zu Baseline unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) keine Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ um 15 Punkte mehr möglich („Deckeneffekte“). Daher zeigt sich für weibliche Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Weiterhin kann die Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppe der weiblichen Patienten aufgrund der unterschiedlichen Punktzahl zu Studienbeginn nicht sichergestellt werden und die Unterschiede der Effektschätzer ergeben sich möglicherweise aufgrund der Unterschiede zu Baseline. Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich für Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline $\leq 90\%$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 1,24 ([95%-KI]: [0,81; 1,90]; $p=0,3317$). Für Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline $>90\%$ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 3,46 ([95%-KI]: [1,75; 6,84]; $p=0,0004$). Die Effekte in beiden Subgruppen sind gleichgerichtet. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening <30 kg ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR

beträgt 9,35 ([95%-KI]: [1,24; 70,49]; $p=0,0301$). Für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening ≥ 30 kg zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 1,28 ([95%-KI]: [0,44; 3,72]; $p=0,6463$). Die Effekte in beiden Subgruppen sind gleichgerichtet. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.6 Subgruppenanalysen: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Körpergewicht zu Screening. Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors geografische Region. Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors geografische Region. Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors LCI_{2,5} zu Screening. Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Körpergewicht zu Screening. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
<i>Körpergewicht zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0379)</i>								
<30 kg								
IVA/TEZ/ELX	39	84,19±15,11	38	90,35±13,02	38	6,29±12,06	39	7,30 [2,10; 12,50]; p=0,0066 0,63 [0,17; 1,09]; p=0,0079
PLA	38	79,53±21,46	36	79,32±20,69	36	-0,93±15,46	38	
≥30 kg								
IVA/TEZ/ELX	21	89,84±9,42	20	89,72±11,99	20	0,39±11,16	21	-2,29 [-10,27; 5,70]; p=0,5662 -0,17 [-0,77; 0,43]; p=0,5666
PLA	23	82,13±25,01	23	87,68±20,72	23	5,56±18,58	23	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
<i>Geografische Region (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0353)</i>								
Europa								
IVA/TEZ/ELX	43	82,75±17,00	41	81,57±18,19	41	-0,54±15,97	43	-1,88 [-7,83; 4,07]; p=0,5309 -0,13 [-0,54; 0,28]; p=0,5311
PLA	49	78,40±18,47	47	80,26±17,55	47	1,18±18,15	49	
Andere (Kanada, Israel und Australien)								
IVA/TEZ/ELX	17	75,98±18,61	17	80,56±16,26	17	4,58±16,75	17	14,50 [4,07; 24,92]; p=0,0083 1,08 [0,28; 1,89]; p=0,0104
PLA	12	81,25±18,84	12	78,47±16,46	12	-2,78±17,88	12	

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
<i>Geografische Region (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0220)</i>								
<i>Europa</i>								
IVA/TEZ/ELX	41	76,83±24,97	41	84,96±19,29	39	7,69±27,80	41	8,77 [0,30; 17,24]; p=0,0426 0,43 [0,01; 0,85]; p=0,0447
PLA	49	78,57±27,22	47	76,60±28,16	47	-1,77±23,11	49	
<i>Andere (Kanada, Israel und Australien)</i>								
IVA/TEZ/ELX	17	85,29±19,44	17	82,35±23,91	17	-2,94±15,85	17	-14,65 [-26,70; -2,61]; p=0,0190 -0,94 [-1,74; -0,15]; p=0,0215
PLA	12	66,67±28,43	12	77,78±20,52	12	11,11±14,79	12	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
<i>LCI_{2,5} zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0168)</i>								
<i><10</i>								
IVA/TEZ/ELX	34	73,20±19,17	33	75,08±22,23	33	2,69±20,79	34	6,89 [-0,65; 14,43]; p=0,0725 0,44 [-0,04; 0,92]; p=0,0746
PLA	35	80,00±19,02	34	78,10±22,64	34	-2,61±17,95	35	
<i>≥10</i>								
IVA/TEZ/ELX	26	70,94±18,35	25	71,11±20,54	25	0,00±16,36	26	-7,45 [-16,00; 1,10]; p=0,0862 -0,48 [-1,03; 0,08]; p=0,0923
PLA	26	66,24±19,50	25	76,00±19,43	25	8,89±16,04	26	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
<i>Körpergewicht zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0317)</i>								
<i><30 kg</i>								
IVA/TEZ/ELX	39	58,69±22,65	38	65,79±19,57	38	7,89±23,38	39	9,96 [2,45; 17,47]; p=0,0100 0,60 [0,14; 1,06]; p=0,0116
PLA	38	62,28±17,81	36	61,11±16,27	36	-1,23±16,54	38	

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	Deskriptive Analyse						Veränderung über 24 Wochen (MMRM)	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
≥30 kg								
IVA/TEZ/ELX	21	60,32±17,77	20	61,67±22,36	20	1,11±14,82	21	-5,88 [-16,20; 4,44]; p=0,2564
PLA	23	56,52±23,43	23	63,77±15,43	23	7,25±24,30	23	-0,34 [-0,94; 0,26]; p=0,2597
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.</p> <p>MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Für den Subgruppenfaktor „Körpergewicht zu Screening“ wurde die Kovariable Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg) aus dem Modell entfernt. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.</p> <p>SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor $1-3/(4m-1)$, wobei m der Freiheitsgrad ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.8.1, Table 2.2.8.3, Table 2.2.11.1 und Table 2.2.11.3 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>								

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigt sich für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening <30 kg ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (ΔLS MW 7,30 ([95%-KI]: [2,10; 12,50]; p=0,0066)). Der Effekt ist allerdings nicht klinisch relevant. Für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening ≥30 kg zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (ΔLS MW -2,29 ([95%-KI]: [-10,27; 5,70]; p=0,5662)). Die höchste Punktzahl zu Baseline wiesen Patienten aus dem Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm mit einem Körpergewicht zu Screening ≥30 kg auf (89,84). Aufgrund des hohen Baseline-Wertes bei Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening ≥30 kg im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm ist eine Verbesserung kaum möglich („Deckeneffekte“). Weiterhin kann die Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen aufgrund der unterschiedlichen Punktzahl zu Studienbeginn nicht sichergestellt werden und die Unterschiede der Effektschätzer ergeben sich möglicherweise aufgrund der Unterschiede zu Baseline. Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt absolute Veränderung Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich für Patienten aus der geografischen Region Europa kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (Δ LS MW -1,88 ([95%-KI]: [-7,83; 4,07]; $p=0,5309$)). Für Patienten aus den anderen geografischen Regionen (Kanada, Israel und Australien) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (Δ LS MW 14,50 ([95%-KI]: [4,07; 24,92]; $p=0,0083$)). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 1,08 [0,28; 1,89]; $p=0,0104$). Der Baseline-Wert im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm war bei Patienten aus Europa deutlich höher (82,75) als bei Patienten aus anderen geografischen Regionen (75,98). Der Unterschied zwischen den Baseline-Werten im Placebo-Arm war zwischen den Subgruppen allerdings weniger groß (78,40 vs. 81,25). Die Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen kann aufgrund der unterschiedlichen Punktzahl zu Studienbeginn nicht sichergestellt werden und die Unterschiede der Effektschätzer ergeben sich möglicherweise aufgrund der Unterschiede zu Baseline. Daher wird für dieses Subgruppenmerkmal von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich für Patienten aus der geografischen Region Europa ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (Δ LS MW 8,77 ([95%-KI]: [0,30; 17,24]; $p=0,0426$)). Der Effekt ist allerdings nicht klinisch relevant. Für Patienten aus anderen geografischen Regionen (Kanada, Israel und Australien) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (Δ LS MW -14,65 ([95%-KI]: [-26,70; -2,61]; $p=0,0190$)). Der Effekt ist allerdings nicht klinisch relevant. Der Baseline-Wert im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm war bei Patienten aus anderen geografischen Regionen deutlich höher (85,29) als bei Patienten aus der geografischen Region Europa (76,83). Zudem war der Baseline-Wert im Placebo-Arm bei Patienten aus anderen geografischen Regionen deutlich niedriger (66,67) als in der Placebo-Gruppen der Patienten aus Europa. Die Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen kann aufgrund der unterschiedlichen Punktzahl zu Studienbeginn nicht sichergestellt werden und die Unterschiede der Effektschätzer ergeben sich möglicherweise aufgrund der Unterschiede zu Baseline. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigt sich für Patienten mit einem $LCI_{2,5}$ zu Screening <10 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (Δ LS MW 6,89 ([95%-KI]: [-0,65; 14,43]; $p=0,0725$)). Für Patienten mit einem $LCI_{2,5}$ zu Screening ≥ 10 zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (Δ LS MW -7,45 ([95%-KI]: [-16,00; 1,10]; $p=0,0862$)). Bei Betrachtung der Baseline-Werte wird deutlich, dass diese zwischen den Subgruppen im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm vergleichbar waren, im Placebo-Arm liegt bei Patienten mit $LCI_{2,5}$ zu Screening ≥ 10 allerdings ein deutlich niedrigerer Ausgangswert vor (66,24) als bei Patienten mit $LCI_{2,5}$ zu

Screening <10 (80,00). Da die Effekte in beiden Subgruppen nicht statistisch signifikant sind und auch der Effekt in der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening <30 kg ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (Δ LS MW 9,96 ([95%-KI]: [2,45; 17,47]; p=0,0100)). Der Effekt ist allerdings nicht klinisch relevant. Für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening \geq 30 kg zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (Δ LS MW -5,88 ([95%-KI]: [-16,20; 4,44]; p=0,2564)). Der Baseline-Wert im Placebo-Arm bei Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening \geq 30 kg war allerdings niedriger (56,52) als in der Placebo-Gruppen der Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening <30 kg (62,28). Zudem ist der Effekt in der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant, daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Körpergewicht zu Screening. Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors geografische Region. Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Geschlecht. Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Essstörung“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors FEV₁% zu Baseline. Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Körpergewicht zu Screening. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 Responderanalyse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation			
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]			
<i>Körpergewicht zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0147)</i>			
<30 kg			
IVA/TEZ/ELX	8 (20,5)	39	1,26 [0,48; 3,31]; p=0,6418 1,33 [0,41; 4,33]; p=0,6336 0,05 [-0,12; 0,22]; p=0,5927
PLA	6 (15,8)	38	
≥30 kg			
IVA/TEZ/ELX	0 (0,0)	21	NA [NA; NA]; p=NA NA [NA; NA]; p=NA NA [NA; NA]; p=NA
PLA	4 (17,4)	23	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
<i>Geografische Region (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0376)</i>			
Europa			
IVA/TEZ/ELX	4 (9,3)	43	0,40 [0,12; 1,29]; p=0,1252 0,42 [0,11; 1,54]; p=0,1893 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	9 (18,4)	49	
Andere (Kanada, Israel und Australien)			
IVA/TEZ/ELX	6 (35,3)	17	4,78 [0,95; 24,07]; p=0,0578* 7,72 [0,63; 94,21]; p=0,1093 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	1 (8,3)	12	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
<i>Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0430)</i>			
Männlich			
IVA/TEZ/ELX	7 (28,0)	25	7,78 [0,84; 72,08]; p=0,0710* 10,91 [1,16; 102,27]; p=0,0364 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	1 (3,8)	26	
Weiblich			
IVA/TEZ/ELX	10 (28,6)	35	1,10 [0,50; 2,42]; p=0,8107 1,15 [0,40; 3,31]; p=0,7969 0,03 [-0,18; 0,24]; p=0,7896
PLA	9 (25,7)	35	

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Esstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
<i>FEV₁% zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0183)</i>			
≤90%			
IVA/TEZ/ELX	3 (12,5)	24	0,34 [0,11; 1,08]; p=0,0684 0,26 [0,06; 1,10]; p=0,0670 -0,19 [-0,41; 0,02]; p=0,0784
PLA	11 (33,3)	33	
>90%			
IVA/TEZ/ELX	11 (30,6)	36	1,90 [0,65; 5,53]; p=0,2404 2,28 [0,60; 8,61]; p=0,2233 NA [NA; NA]; p=NA
PLA	4 (14,3)	28	
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]			
<i>Körpergewicht zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0243)</i>			
<30 kg			
IVA/TEZ/ELX	13 (33,3)	39	1,79 [0,80; 4,03]; p=0,1571 2,19 [0,76; 6,33]; p=0,1491 0,15 [-0,05; 0,34]; p=0,1379
PLA	7 (18,4)	38	
≥30 kg			
IVA/TEZ/ELX	3 (14,3)	21	0,32 [0,09; 1,15]; p=0,0806 0,28 [0,06; 1,31]; p=0,1061 -0,20 [-0,45; 0,04]; p=0,1088
PLA	8 (34,8)	23	
<p>Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR wird ein generalisiertes lineares Modell mit dem Faktor Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg), verwendet. Es wird eine Binomial-Verteilung mit einem log-Link verwendet. Falls das log-Binomial-Modell nicht konvergiert, wird ein modifiziertes Poisson-Modell mit log-Link verwendet und durch einen „*“ gekennzeichnet.</p> <p>Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand des OR wird ein generalisiertes lineares Modell mit dem Faktor Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg), verwendet. Es wird eine Binomial-Verteilung mit einem logit-Link verwendet.</p> <p>Zur Berechnung des Behandlungseffekts anhand der RD wird ein generalisiertes lineares Modell verwendet mit der Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI_{2,5} und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Es wird eine Binomial-Verteilung mit einer natürlichen Linkfunktion verwendet.</p> <p>Für die Subgruppenanalyse nach Körpergewicht zu Screening wird die Kovariable Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg) aus dem generalisierten linearen Modell entfernt.</p> <p>NA: Modell konvergiert nicht</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.10.1, Table 2.2.10.2, Table 2.2.13.1 und Table 2.2.13.2 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]</p>			

Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigt sich für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening <30 kg kein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 1,26 ([95%-KI]: [0,48; 3,31]; $p=0,6418$). Für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening ≥ 30 kg ist das RR nicht berechenbar, im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm weist kein Patient eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version] auf, im Placebo-Arm waren es vier Patienten (17,4%). Der mittlere Baseline-Wert für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ist deutlich höher (89,84) im Vergleich zu den Baseline-Werten in den anderen Gruppen. Für einen Großteil der Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg ist aufgrund der besseren Werte zu Baseline unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) keine Verbesserung der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ um 15 Punkte mehr möglich („Deckeneffekte“). Daher zeigt kein Patient aus dem Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm einen Response. Die Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppe der Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg kann aufgrund der unterschiedlichen Punktzahl zu Studienbeginn nicht sichergestellt werden und die Unterschiede der Effektschätzer ergeben sich möglicherweise aufgrund der unterschiedlichen Ausgangswerte. Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich für Patienten aus der geografischen Region Europa kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 0,40 ([95%-KI]: [0,12; 1,29]; $p=0,1252$). Für Patienten aus anderen geografischen Regionen (Kanada, Israel und Australien) zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 4,78 ([95%-KI]: [0,95; 24,07]; $p=0,0578$). Da in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vorliegt, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich für männliche Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 7,78 ([95%-KI]: [0,84; 72,08]; $p=0,0710$). Für weibliche Patienten zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 1,10 ([95%-KI]: [0,50; 2,42]; $p=0,8107$). Die Effekte in beiden Subgruppen sind gleichgerichtet. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich für Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline $\leq 90\%$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 0,34 ([95%-KI]: [0,11; 1,08]; $p=0,0684$). Für Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline $> 90\%$ zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 1,90 ([95%-KI]: [0,65; 5,53]; $p=0,2404$). Da in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vorliegt, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening <30 kg kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 1,79 ([95%-KI]: [0,80; 4,03]; p=0,1571). Für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening \geq 30 kg zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 0,32 ([95%-KI]: [0,09; 1,15]; p=0,0806). Da in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vorliegt, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.7 Subgruppenanalysen: Mortalität: Anzahl der Todesfälle – RCT

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Interaktionstests zeigten bzw. die Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

4.3.1.3.11.8 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT

Für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit UE zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors LCI_{2,5} zu Screening. Für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit SUE zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors geografische Region. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation			
Anzahl der Patienten mit UE			
<i>LCI_{2,5} zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0032)</i>			
<i><10</i>			
IVA/TEZ/ELX	31 (91,2)	34	1,03 [0,88; 1,21]; p=0,7199 1,33 [0,28; 6,46]; p=0,7208 0,03 [-0,12; 0,17]; p=0,7194
PLA	31 (88,6)	35	
<i>≥10</i>			
IVA/TEZ/ELX	17 (65,4)	26	0,65 [0,49; 0,86]; p=0,0029 NA [NA; NA]; p=NA -0,35 [-0,53; -0,16]; p=0,0002
PLA	26 (100,0)	26	
Anzahl der Patienten mit SUE			
<i>Geografische Region (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0491)</i>			
<i>Europa</i>			
IVA/TEZ/ELX	4 (9,3)	43	0,76 [0,23; 2,51]; p=0,6527 0,74 [0,19; 2,80]; p=0,6519 -0,03 [-0,16; 0,10]; p=0,6480
PLA	6 (12,2)	49	
<i>Andere (Kanada, Israel und Australien)</i>			
IVA/TEZ/ELX	0 (0,0)	17	NA [NA; NA]; p=NA NA [NA; NA]; p=NA -0,25 [-0,50; -0,01]; p=0,0455
PLA	3 (25,0)	12	
MedDRA Version 24.0. Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und des RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztafel. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 3.2.1.2 und Table 3.2.3.2 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]			

Für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit UE zeigt sich für Patienten mit einem LCI_{2,5} zu Screening <10 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 1,03 ([95%-KI]: [0,88; 1,21]; p=0,7199). Für Patienten mit einem LCI_{2,5} zu Screening ≥10 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 0,65 ([95%-KI]: [0,49; 0,86]; p=0,0029). Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe der Patienten mit einem LCI_{2,5} zu Screening ≥10 war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe der Patienten mit einem LCI_{2,5} zu Screening <10 war nicht konsistent zu demjenigen aller Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant.

Für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit SUE zeigt sich für Patienten aus der geografischen Region Europa kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 0,76 ([95%-KI]: [0,23; 2,51]; p=0,6527). Für Patienten aus anderen geografischen Regionen (Kanada, Israel und Australien) ist der Unterschied zwischen den Behandlungen nicht berechenbar. Im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm traten keine Ereignisse auf, im Placebo-Arm wiesen 25% der Patienten aus anderen geografischen Regionen ein SUE auf. Es treten somit in beiden Subgruppen mehr Ereignisse im Placebo-Arm als im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm auf. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.9 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – RCT

Für das PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Körpergewicht zu Screening. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX19-445-116)

Studie VX19-445-116 Endpunkt Subgruppen- faktor	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation			
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose			
<i>Körpergewicht zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p=0,0433)</i>			
<30 kg			
IVA/TEZ/ELX	0 (0,0)	39	NA [NA; NA]; p=NA NA [NA; NA]; p=NA -0,37 [-0,52; -0,22]; p<0,0001
PLA	14 (36,8)	38	
≥30 kg			
IVA/TEZ/ELX	1 (4,8)	21	0,55 [0,05; 5,61]; p=0,6119 0,53 [0,04; 6,25]; p=0,6102 -0,04 [-0,19; 0,11]; p=0,5995
PLA	2 (8,7)	23	
MedDRA Version 24.0. Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und des RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztafel. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 3.2.9.2 Zusatzanalysen Studie VX19-445-116 [97]			

Für das PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose ist für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening <30 kg der Unterschied zwischen den Behandlungen nicht berechenbar. Im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm traten keine Ereignisse auf, im Placebo-Arm wiesen 36,8% der Patienten das PT infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose auf. Für Patienten mit einem Körpergewicht zu Screening ≥30 kg zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 0,55 ([95%-KI]: [0,05; 5,61]; p=0,6119). Es treten allerdings in beiden Subgruppen mehr Ereignisse im Placebo-Arm als im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm auf. Zudem ist die Anzahl an Ereignissen in der Subgruppe Körpergewicht zu Screening ≥30 kg in beiden Behandlungsarmen sehr gering, so dass keine sinnvolle Interpretation des Schätzers möglich ist. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.10 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – RCT

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Interaktionstests zeigten.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-74: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Registereinträge	Publikationen	Studienunterlagen und Analysen
VX19-445-116	NCT04353817: [93, 94] EudraCT_2019-003554-86: [95]	nein	Studienbericht: [96] Zusatzanalysen: [97]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

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 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-76: 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>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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 4-78: 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
	Nicht zutreffend					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

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 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

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 zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

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 4.3.1.3.11.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

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 zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

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

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-80: 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		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

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 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

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 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

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 4.3.1.3.11.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

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 zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

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 4-84: 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
Patienten mit F508del/MF-Mutation					
VX18-445-106	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	IVA/TEZ/ELX
VX19-445-107	nein	ja	laufend	96 Wochen	IVA/TEZ/ELX
VX20-445-119	nein	ja	laufend	96 Wochen	IVA/TEZ/ELX
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-84 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.11.2021 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-84 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: 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
Patienten mit F508del/MF-Mutation	
VX20-445-119	Die Studie VX20-445-119 ist die Verlängerungsstudie zur RCT VX19-445-116. Der Status der Studie ist laufend. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine Ergebnisse vor, welche in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt werden können. Der Abschluss der Studie ist für Q2/2023 vorgesehen.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

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.

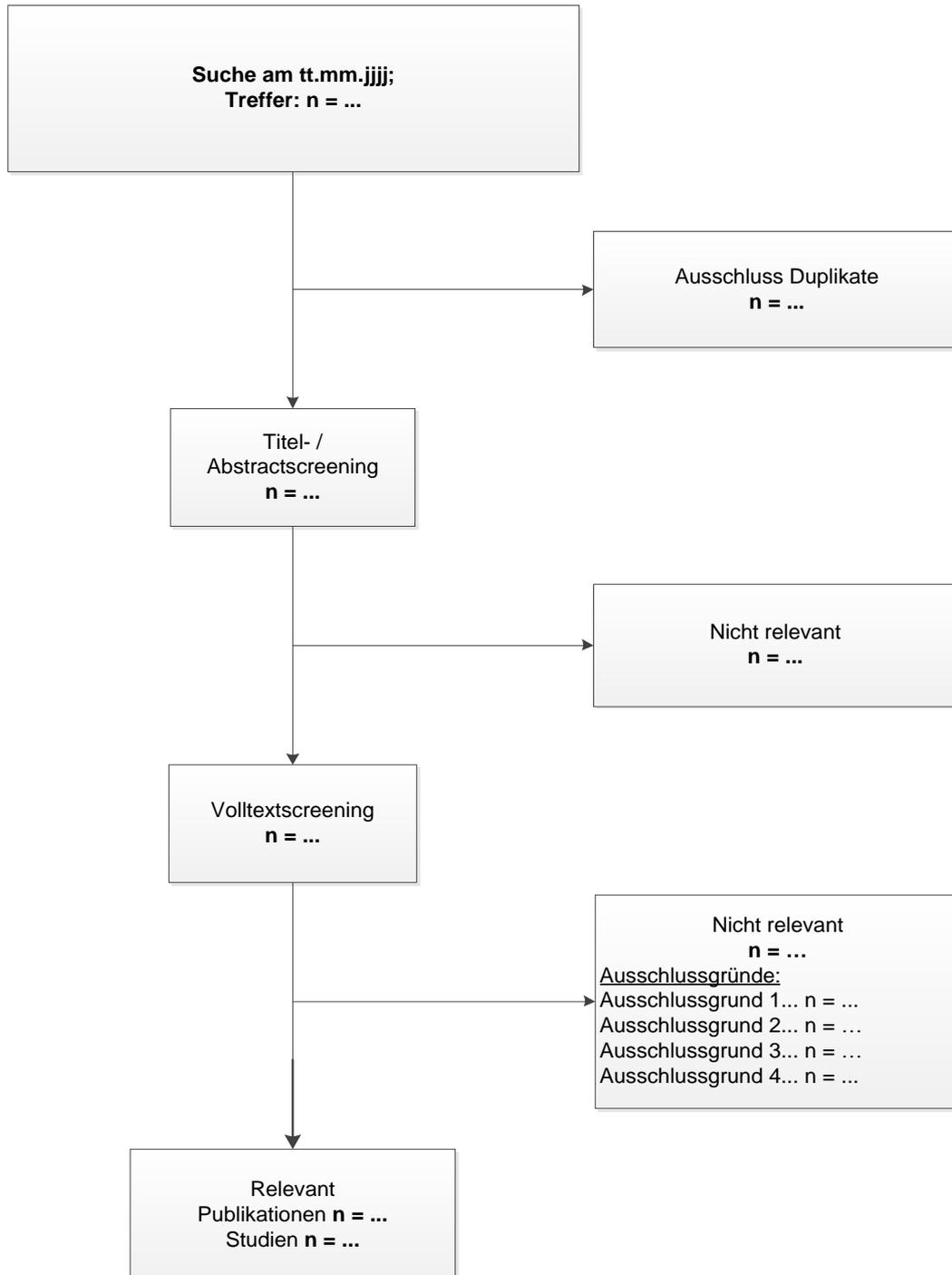


Abbildung 4-22: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

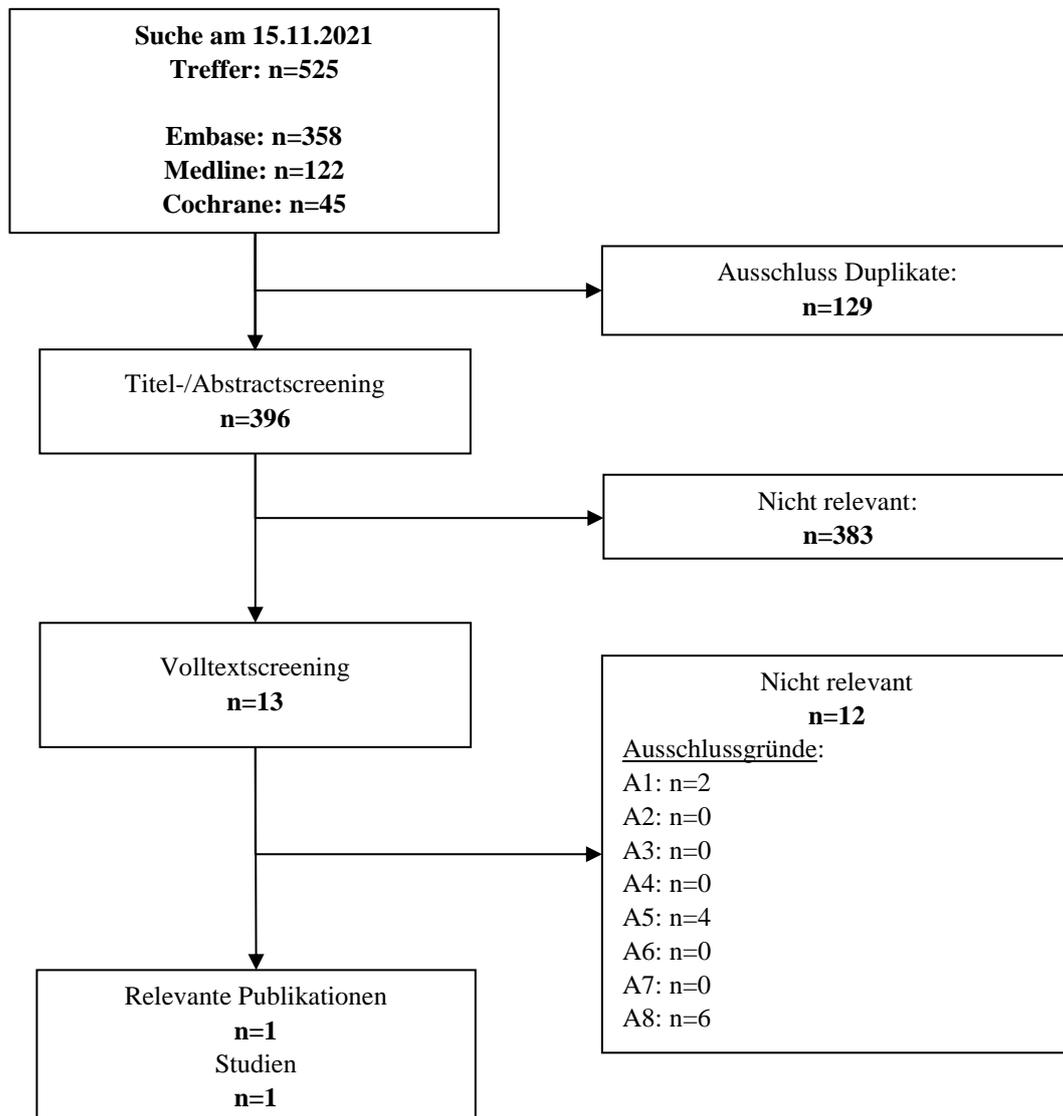


Abbildung 4-23: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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 4-84) 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.

Tabelle 4-86: 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)
Patienten mit F508del/MF-Mutation				
VX18-445-106	NCT03691779: [99, 100] EudraCT_2018-001695-38: [101]	ja	ja	abgeschlossen
VX19-445-107	NCT04183790: [102, 103] EudraCT_2019-001827-11: [104, 105]	ja	nein	laufend
VX20-445-119	<u>NCT04545515</u> : [106] EudraCT_2020-001404-42: [107, 108]	ja	nein	laufend
<p>In der Registersuche nach weiteren Untersuchungen mit den zu bewertenden Arzneimittel wurde neben den hier aufgeführten Studien auch die bereits bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (siehe Tabelle 4-9) eingeschlossene Studie VX19-445-116 identifiziert [93-95]. Da diese RCT bereits umfänglich in dem dafür vorgesehenen Abschnitt 4.3.1 dargestellt wurde, wird sie hier nicht nochmals explizit aufgeführt.</p> <p>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.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-86 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.11.2021 wieder.

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

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 4-84) 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 4-87: 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				

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-87 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle gibt den Stand zum 15.11.2021 wieder.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 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 4-88: 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])
Patienten mit F508del/MF-Mutation						
VX18-445-106	ja	ja	nein	ja [54]	NCT03691779: [99, 100] EudraCT_2018-001695-38: [101]	ja [109]
VX19-445-107	nein	ja	nein	Interimsanalyse [110]	NCT04183790: [102, 103] EudraCT_2019-001827-11: [104, 105]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen) 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> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

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

Tabelle 4-89: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX18-445-106	Einarmige, offene Phase-III-Studie, 2-phasige Studien-durchführung (Teil A und B)	Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del-Mutation) oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen (F508del/MF-Mutation) ^a	<p>Teil A^b: IVA/TEZ/ELX (75 mg q12h/ 50 mg qd/ 100 mg qd) (n=16)</p> <p>Teil B: IVA/TEZ/ELX (Körpergewicht <30 kg: 75 mg q12h/ 50 mg qd/ 100 mg qd; Körpergewicht ≥30 kg: 150 mg q12h/ 100 mg qd/ 200 mg qd) (Patienten mit F508del/MF-Mutation n=37)</p>	<p>Teil A^b: Screening: 28 Tage Behandlung: 15 Tage Safety-Follow-Up: 28 Tage</p> <p>Teil B: Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage</p> <p>Datenschnitt: Finale Analyse zu Woche 24</p>	<p>Teil A^b: 6 Zentren in den USA</p> <p>Teil B: 21 Zentren in Europa, Nordamerika und Australien</p> <p>10/2018-08/2020</p>	<p>Teil A^b: PK, UE</p> <p>Teil B: LCI_{2,5}, FEV₁%, BMI und BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score, Schweißchlorid-Konzentration, Exazerbationen und CF-bedingte Hospitalisierung CFQ-R, UE</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX19-445-107	Einarmige, offene Phase-III-Verlängerungsstudie zu Studie VX18-445-106 zur Untersuchung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit	Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del-Mutation) oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen (F508del/MF-Mutation) ^c	IVA/TEZ/ELX (Körpergewicht <30 kg: 75 mg q12h/ 50 mg qd/ 100 mg qd; Körpergewicht ≥30 kg: 150 mg q12h/ 100 mg qd/ 200 mg qd) (n=64)	Im Anschluss an Studie VX18-445-106: Behandlung: 96 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage Datenschnitt: Interimsanalyse Woche 24 der Verlängerungsstudie (OLE Woche 24 entspricht Behandlungswoche 48): 28.01.2021	21 Zentren in Europa, Nordamerika und Australien	FEV ₁ %, UE, Schweißchlorid-Konzentration, CFQ-R, BMI und BMI z-Score, Exazerbationen und CF-bedingte Hospitalisierung, LCI _{2,5} , Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score
<p>a: Die folgenden Abschnitte beziehen sich lediglich auf Patienten mit F508del/MF-Mutation. Die Patientengruppe mit hF508del-Mutationen ist Gegenstand des Moduls 4 B und wird dort diskutiert.</p> <p>b: Teil A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden in diesem Nutzendossier nicht weiter dargestellt.</p> <p>c: Die folgenden Abschnitte beziehen sich sowohl auf Patienten mit F508del/MF-Mutation als auch Patienten mit hF508del-Mutation.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie VX18-445-106 [54] und VX19-445-107 [110]</p>						

Tabelle 4-90: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	IVA/TEZ/ELX	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
VX18-445-106	Teil B ^a : Körpergewicht <30 kg: IVA/TEZ/ELX 75 mg q12h/50 mg qd/100 mg qd Körpergewicht ≥30 kg: IVA/TEZ/ELX 150 mg q12h/100 mg qd/200 mg qd)	Behandlungsdauer 24 Wochen unter Beibehaltung der stabilen CF- Vortherapie Safety-Follow-Up: 28 Tage
VX19-445-107	Körpergewicht <30 kg: IVA/TEZ/ELX 75 mg q12h/50 mg qd/100 mg qd Körpergewicht ≥30 kg: IVA/TEZ/ELX 150 mg q12h/100 mg qd/200 mg qd)	Verlängerungsstudie zu Studie VX18- 445-106 Behandlungsdauer 96 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage
<p>a: In Teil B der Studie VX18-445-106 werden sowohl Patienten mit hF508del-Mutation als auch Patienten mit F508del/MF-Mutation eingeschlossen. Sofern nicht anders gekennzeichnet, werden im Folgenden ausschließlich Ergebnisse von Patienten mit F508del/MF-Mutation berichtet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie VX18-445-106 [54] und der Studie VX19-445-107 [110]</p>		

Tabelle 4-91: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	IVA/TEZ/ELX N=37 (F508del/MF-Mutation)	IVA/TEZ/ELX N=66 (gesamte Studienpopulation ^a)
Geschlecht, n (%)		
männlich	15 (40,5)	27 (40,9)
weiblich	22 (59,5)	39 (59,1)
Alter zur Baseline [Jahre]		
MW±SD	9,7±1,8	9,3±1,9
Median [Spanne]	9,8 [6,2; 12,1]	9,6 [6,1; 12,1]
Körpergewicht [kg]		
MW±SD	31,4±7,9	30,0±7,7
Median [Spanne]	29,4 [18,6; 53,6]	29,0 [18,1; 53,6]
Körpergewicht, n (%)		
<30 kg	20 (54,1)	36 (54,5)
≥30 kg	17 (45,9)	30 (45,5)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	IVA/TEZ/ELX N=37 (F508del/MF-Mutation)	IVA/TEZ/ELX N=66 (gesamte Studienpopulation^a)
Körpergewicht z-Score MW±SD Median [Spanne]	-0,20±0,87 -0,15 [-2,45; 1,11]	-0,22±0,76 -0,23 [-2,45; 1,34]
Körpergröße [cm] MW±SD Median [Spanne]	136,9±12,0 138,0 [118,0; 162,3]	134,1±12,3 136,0 [111,8; 162,3]
Körpergröße z-Score MW±SD Median [Spanne]	-0,01±1,03 0,14 [-2,42; 2,09]	-0,11±0,98 -0,05 [-2,42; 2,09]
BMI [kg/m ²] MW±SD Median [Spanne]	16,50±1,77 16,45 [13,36; 20,94]	16,39±1,69 16,25 [13,36; 20,94]
BMI z-Score MW±SD Median [Spanne]	-0,21±0,84 -0,25 [-2,16; 1,13]	-0,16±0,74 -0,20 [-2,16; 1,13]
Genotyp hF508del-Mutation F508del/MF- Mutation	0 37 (100)	29 (43,9) 37 (56,1)
Abstammung ^b , n (%) kaukasisch asiatisch nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen	33 (89,2) 1 (2,7) 4 (10,8)	58 (87,9) 1 (1,5) 8 (12,1)
Ethnie, n (%) hispanisch/latein- amerikanisch nicht hispanisch/latein- amerikanisch nicht erfasst gemäß lokalenBestimmunge n	0 33 (89,2) 4 (10,8)	0 58 (87,9) 8 (12,1)
Region, n (%) Nordamerika Europa (inkl. Australien)	27 (73,0) 10 (27,0)	47 (71,2) 19 (28,8)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	IVA/TEZ/ELX N=37 (F508del/MF-Mutation)	IVA/TEZ/ELX N=66 (gesamte Studienpopulation^a)
FEV ₁ % [%] MW±SD Median [Spanne]	N=37 89,8±17,5 89,0 [46,3; 127,1]	N=62 88,8±17,7 89,3 [39,0; 127,1]
FEV ₁ %, n (%) <70 ≥70-≤90 >90 fehlend	5 (13,5) 15 (40,5) 17 (45,9) 0	10 (15,2) 22 (33,3) 30 (45,5) 4 (6,1)
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/L] MW±SD Median [Spanne]	N=36 104,4±7,2 104,8 [90,0; 119,0]	N=62 102,2±9,1 101,5 [75,5; 122,0]
CFQ-R Atemwegsdomäne [Kinder- Version] MW±SD Median [Spanne]	N=37 79,1±17,3 83,3 [33,3; 100,0]	N=65 80,3±15,2 83,3 [33,3; 100,0]
LCI _{2,5} MW±SD Median [Spanne]	N=28 9,34±1,82 9,16 [6,86; 12,96]	N=53 9,77±2,68 9,21 [6,86; 20,14]
Vorbehandlung mit CFTR- Modulatoren ^c , n (%) ja nein	0 37 (100,0)	14 (21,2) 52 (78,8)
Vorbehandlung mit Dornase alpha ^c , n (%) ja nein	32 (86,5) 5 (13,5)	54 (81,8) 12 (18,2)
Vorbehandlung mit Azithromycin ^c , n (%) ja nein	10 (27,0) 27 (73,0)	19 (28,8) 47 (71,2)
Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie ^c , n (%) ja nein	6 (16,2) 31 (83,8)	8 (12,1) 58 (87,9)
Vorbehandlung mit Bronchodilatoren ^c , n (%) ja nein	34 (91,9) 3 (8,1)	61 (92,4) 5 (7,6)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	IVA/TEZ/ELX N=37 (F508del/MF-Mutation)	IVA/TEZ/ELX N=66 (gesamte Studienpopulation^a)
Inhalation von Bronchodilatoren in Vortherapie ^c , n (%)		
ja	34 (91,9)	61 (92,4)
nein	3 (8,1)	5 (7,6)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in der Vortherapie ^c , n (%)		
ja	32 (86,5)	52 (78,8)
nein	5 (13,5)	14 (21,2)
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening, n (%)		
ja	15 (40,5)	26 (39,4)
nein	22 (59,5)	40 (60,6)
<p>a: Die gesamte Studienpopulation der Studie VX18-445-106 wird in dieser Tabelle dargestellt, um die Patienten der Studie VX19-445-107 zu charakterisieren. Insgesamt 64 der 66 Patienten aus der Studie VX18-445-106 (Teil B) wurden in der Studie VX19-445-107 weiterbehandelt.</p> <p>b: Wenn für einen Patienten verschiedene Abstammungen angegeben wurden, wird dieser Patient für jede angegebene Abstammung gezählt.</p> <p>c: Beinhaltet Medikamente, die in den 56 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B verabreicht wurden.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 14.1.3.1b, Table 14.1.4.1b, Ad hoc Table 14.1.3.2b und 14.1.4.2b im Studienbericht [54]</p>		

Tabelle 4-92: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	IVA/TEZ/ELX N=37 n (%) (F508del/MF-Mutation)
Antibiotika	
Laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn, N1	37
keine Antibiotikatherapie	23 (62,16)
1 Antibiotikatherapie	13 (35,14)
≥2 Antibiotikatherapien	1 (2,70)
≥1 i.v. Antibiotikatherapie	0

Studie VX18-445-106 (Teil B)	IVA/TEZ/ELX N=37 n (%) (F508del/MF-Mutation)
Laufende Antibiotikatherapie zu Woche 24, N1 keine Antibiotikatherapie 1 Antibiotikatherapie ≥2 Antibiotikatherapien ≥1 i.v. Antibiotikatherapie	36 25 (69,44) 8 (22,22) 3 (8,33) 0
Antibiotikatherapie während der Studie alle Patienten, N2 keine Antibiotikatherapie 1-3 Antibiotikatherapien ≥4 Antibiotikatherapien keine i.v. Antibiotikatherapie 1 i.v. Antibiotikatherapie ≥2 i.v. Antibiotikatherapie Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotika bekamen, N2 keine Antibiotikatherapie 1-3 Antibiotikatherapien ≥4 Antibiotikatherapien keine i.v. Antibiotikatherapie 1 i.v. Antibiotikatherapie ≥2 i.v. Antibiotikatherapie	37 12 (32,43) 21 (56,76) 4 (10,81) 36 (97,30) 0 1 (2,70) 23 12 (52,17) 9 (39,13) 2 (8,70) 22 (95,65) 0 1 (4,35)
<p>Antibiotikatherapie ist definiert als die Medikamente mit ATC-Code-Level-2-Bezeichnungen „Antibiotika zur systemischen Anwendung“ und „Mittel gegen Mykobakterien“.</p> <p>Die in dieser Tabelle enthaltenen Antibiotika beziehen sich auf folgende Verabreichungswege: intramuskulär, intravenös, intravenöser Bolus, nasal, oral, oder inhalativ.</p> <p>Intravenöse Antibiotikatherapie bezieht sich auf die Verabreichungswege intravenös und intravenöser Bolus.</p> <p>Die laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis. Die laufende Antibiotikatherapie zu Woche 24 bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24.</p> <p>N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.</p> <p>N2 gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.2.1 und Table 2.1.2.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Tabelle 4-93: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	IVA/TEZ/ELX N=37 n (%) (F508del/MF-Mutation)
Physiotherapie	
Laufende Physiotherapie zu Studienbeginn, N1	37
keine Physiotherapie	4 (10,81)
1 Physiotherapie	29 (78,38)
≥2 Physiotherapien	4 (10,81)
Laufende Physiotherapie zu Woche 24, N1	36
keine Physiotherapie	3 (8,33)
1 Physiotherapie	29 (80,56)
≥2 Physiotherapien	4 (11,11)
Physiotherapie während der Studie alle Patienten, N2	37
keine Physiotherapie	4 (10,81)
1 Physiotherapie	29 (78,38)
≥2 Physiotherapien	4 (10,81)
Patienten, die zu Studienbeginn keine Physiotherapie bekamen, N2	4
keine Physiotherapie	4 (100,00)
1 Physiotherapie	0
≥2 Physiotherapien	0
<p>Physiotherapien beziehen sich auf die nicht-pharmakologischen Behandlungen mit den bevorzugten Bezeichnungen „PEP-Therapie“, „Atemwegssekret-Clearance-Therapie“, „PEEP-Therapie“ oder „Physiotherapie Brust“.</p> <p>Die laufende Physiotherapie zu Studienbeginn ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der ersten Dosis liegt und deren Enddatum ≥Datum der ersten Dosis ist.</p> <p>Die laufende Physiotherapie zu Woche 24 ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der Visite zu Woche 24 liegt und deren Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 ist.</p> <p>N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.</p> <p>Physiotherapien während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis.</p> <p>N2 gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.3.1 und Table 2.1.3.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Tabelle 4-94: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	IVA/TEZ/ELX N=37 n (%) (F508del/MF-Mutation)
Inhalative Medikation insgesamt	
Laufende inhalative Medikation zu Studienbeginn, N1	37
keine inhalative Medikation	0
1 inhalative Medikation	2 (5,41)
≥2 inhalative Medikation	35 (94,59)
Laufende inhalative Medikation Woche 24, N1	36
keine inhalative Medikation	0
1 inhalative Medikation	2 (5,56)
≥2 inhalative Medikation	34 (94,44)
Inhalative Medikation während der Studie alle Patienten, N2	37
keine inhalative Medikation	0
1 inhalative Medikation	2 (5,41)
≥2 inhalative Medikation	35 (94,59)
Patienten, die zu Studienbeginn keine inhalative Medikation bekamen, N2	0
keine inhalative Medikation	0
1 inhalative Medikation	0
≥2 inhalative Medikation	0
Mukolytika	
Laufende Mukolytika zu Studienbeginn, N1	37
keine Mukolytika	0
1 Mukolytika	9 (24,32)
≥2 Mukolytika	28 (75,68)
Laufende Mukolytika Woche 24, N1	36
keine Mukolytika	0
1 Mukolytika	9 (25,00)
≥2 Mukolytika	27 (75,00)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	IVA/TEZ/ELX N=37 n (%) (F508del/MF-Mutation)
Mukolytika während der Studie alle Patienten, N2 keine Mukolytika 1 Mukolytika ≥2 Mukolytika Patienten, die zu Studienbeginn keine Mukolytika bekamen, N2 keine Mukolytika 1 Mukolytika ≥2 Mukolytika	37 0 9 (24,32) 28 (75,68) 0 0 0 0
Bronchodilatoren	
Bronchodilatoren zu Studienbeginn, N1 keine Bronchodilatoren 1 Bronchodilatator ≥2 Bronchodilatoren	37 3 (8,11) 19 (51,35) 15 (40,54)
Bronchodilatoren Woche 24, N1 keine Bronchodilatoren 1 Bronchodilatator ≥2 Bronchodilatoren	36 4 (11,11) 17 (47,22) 15 (41,67)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	IVA/TEZ/ELX N=37 n (%) (F508del/MF-Mutation)
Bronchodilatoren während der Studie alle Patienten, N2 keine Bronchodilatoren 1 Bronchodilatator ≥2 Bronchodilatoren Patienten, die zu Studienbeginn keine Bronchodilatoren bekamen, N2 keine Bronchodilatoren 1 Bronchodilatator ≥2 Bronchodilatoren	37 3 (8,11) 19 (51,35) 15 (40,54) 3 3 (100,00) 0 0
<p>Inhalative Medikation bezieht sich auf Mukolytika (definiert als ATC-Codes R05CB oder B05CB) und Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (definiert als ATC-Code R03). Außerdem muss der Verabreichungsweg „respiratorisch (inhalativ)“ sein.</p> <p>Die laufende inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren zu Studienbeginn bezieht sich auf die inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis.</p> <p>Die laufende inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren zu Woche 24 bezieht sich auf die inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24.</p> <p>N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.</p> <p>Inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis.</p> <p>N2 gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.4.1, Table 2.1.4.2, Table 2.1.4.3, Table 2.1.4.4, Table 2.1.4.5 und Table 2.1.4.6 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Tabelle 4-95: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	IVA/TEZ/ELX N=37 n (%) (F508del/MF-Mutation)
Laufende CF-bezogene Medikation zu Studienbeginn, N1 keine CF-bezogene Medikation 1 CF-bezogene Medikation 2 CF-bezogene Medikation 3 CF-bezogene Medikation 4 CF-bezogene Medikation ≥5 CF-bezogene Medikation	37 0 0 2 (5,41) 2 (5,41) 4 (10,81) 29 (78,38)
Laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 24, N1 keine CF-bezogene Medikation 1 CF-bezogene Medikation 2 CF-bezogene Medikation 3 CF-bezogene Medikation 4 CF-bezogene Medikation ≥5 CF-bezogene Medikation	36 0 0 1 (2,78) 3 (8,33) 4 (11,11) 28 (77,78)
<p>CF-bezogene Medikation ist definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATC-Code-Level 2 Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“, „Digestiva, inkl. Enzyme“, „Antibiotika zur systemischen Anwendung“, „Antidiabetika“, „Gallen- und Lebertherapie“, „Allgemeine Diätetika“ • oder ATC-Code-Level 3 „Mittel gegen Obstipation“, „Prokinetika“; • der ATC-Code-Level 4 "Mukolytika". <p>Außerdem muss der Verabreichungsweg für „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“ und „Mukolytika“ jeweils „respiratorisch (inhalativ)“ sein, für „Antibiotika zur systemischen Anwendung“ muss der Verabreichungsweg „intramuskulär“, „intravenös“, „intravenöser Bolus“, „nasal“, „oral“ oder „respiratorisch (inhalativ)“ sein.</p> <p>Die laufende CF-bezogene Medikation zu Studienbeginn bezieht sich auf CF-bezogene Medikation mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis.</p> <p>Die laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 24 bezieht sich auf die laufende CF-bezogene Medikation mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24.</p> <p>N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.5.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Tabelle 4-96: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	IVA/TEZ/ELX N=37 n (%) (F508del/MF-Mutation)
Beobachtungsdauern in Wochen	
Gesamte Beobachtungsdauer N MW±SD Median [Spanne]	37 28,14±8,63 24,57 [2,00; 43,29]
FEV ₁ N MW±SD Median [Spanne]	36 22,19±12,03 23,43 [2,00; 43,29]
Schweißchlorid-Konzentration (mmol/L) N MW±SD Median [Spanne]	37 22,38±11,17 24,14 [2,00; 40,86]
BMI (kg/m ²) N MW±SD Median [Spanne]	37 19,83±5,54 23,57 [2,00; 25,00]
CFQ-R N MW±SD Median [Spanne]	37 22,46±4,98 24,29 [2,00; 25,00]
Gewicht (kg) N MW±SD Median [Spanne]	37 19,83±5,54 23,57 [2,00; 25,00]
Größe (cm) N MW±SD Median [Spanne]	37 19,83±5,54 23,57 [2,00; 25,00]
PEx N MW±SD Median [Spanne]	37 23,75±3,70 24,29 [2,00; 25,00]

Studie VX18-445-106 (Teil B)	IVA/TEZ/ELX N=37 n (%) (F508del/MF-Mutation)
LCI _{2,5} N MW±SD Median [Spanne]	37 19,92±10,63 23,57 [0,14; 40,86]
Sicherheit/Verträglichkeit N MW±SD Median [Spanne]	37 24,80±4,28 24,57 [2,00; 28,71]
<p>Die Beobachtungsdauer (in Wochen) ist definiert als (Datum der letzten Beobachtung – Datum der ersten Dosis der Studienmedikation in Teil B + 1) / 7</p> <p>Für den Endpunkt FEV₁ wird die Beobachtungsdauer aus den Daten der akzeptierten Ergebnisse abgeleitet. Für den Endpunkt Schweißchlorid-Konzentration wird die Beobachtungsdauer aus den Daten der auswertbaren Ergebnisse abgeleitet. Für den Endpunkt LCI_{2,5} wird die Beobachtungsdauer aus den Daten der akzeptierten Ergebnisse der Mehrfach-Atemauswaschung abgeleitet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.1.1.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Zusammenfassende Studienbeschreibung

Im Folgenden wird die Studie VX18-445-106 beschrieben, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifiziert und daher als relevante Studie eingeschlossen wurde. Die Studie VX18-445-106 wird ergänzend zur Studie VX19-445-116 für die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens herangezogen. Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit. Zusätzlich wird die offene Verlängerungsstudie der Studie VX18-445-106 (Studie VX19-445-107) beschrieben, die ergänzend zur Studie VX18-445-106 dargestellt wird.

Studie VX18-445-106

Die Studie VX18-445-106 ist eine einarmige, zweiteilige (Teil A und Teil B), multizentrische open-label Phase-III-Studie. Teil B der Studie VX18-445-106 untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über eine Behandlungsdauer von 24 Wochen bei Kindern mit CF von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation oder mit F508del/MF-Mutation. Teil A untersucht die Sicherheit und Pharmakokinetik von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über eine Behandlungsdauer von 15 Tagen bei derselben Population. Teil A ist für die vorliegende

Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden in diesem Nutzendossier nicht weiter dargestellt.

Studienpopulation und Zielpopulation

Die Studienpopulation der Studie VX18-445-106 umfasst Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation oder mit F508del/MF-Mutation. In der Studie wurden in Teil B 66 Teilnehmer in Zentren in Europa, Nordamerika und Australien rekrutiert. 29 der 66 Patienten wiesen eine hF508del-Mutation auf, 37 eine F508del/MF-Mutation.

Die folgenden Abschnitte beziehen sich lediglich auf Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation (Anwendungsgebiet A). Die Patientengruppe von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation ist Gegenstand des Moduls 4 B und wird dort diskutiert.

Die Baseline-Charakteristika der Patienten mit F508del/MF-Mutation aus Teil B der Studie VX18-445-106 sind in Tabelle 4-91 dargestellt. Die Zielpopulation in diesem Anwendungsgebiet ist zu Baseline im Mittel 9,7 Jahre alt, etwa 60% der Patienten sind weiblich. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten wiesen zu Baseline ein Körpergewicht von unter 30 kg auf. Ca. 90% der Patienten sind kaukasischer Abstammung. Die Patienten stammten aus Europa, Nordamerika und Australien.

Ca. 54% der Patienten wiesen zu Baseline einen FEV₁% von kleiner oder gleich 90% auf, der LCI_{2,5} lag zu Baseline im Mittel bei 9,3. Der Großteil der Patienten wurde bereits mit Dornase alpha (ca. 87%) und (inhalativen) Bronchodilatoren (ca. 92%) vorbehandelt, ebenso wie mit der Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (ca. 87%). Etwa 41% der Patienten wiesen eine Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening auf.

Die Beurteilung der Wirksamkeit von Teil B der Studie VX18-445-106 erfolgte anhand der FAS-Population, welche alle Patienten umfasst, die aufgrund der entsprechenden Mutation im CFTR-Gen für den Einschluss geeignet waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse der Sicherheits-/Verträglichkeitsdaten erfolgte auf Basis der Safety-Population, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat. Im Teil B der dargestellten Studie VX18-445-106 entspricht die FAS-Population der Safety-Population.

Studien- und Therapieabbrüche

In Teil B der Studie VX18-445-106 schlossen 36 der 37 Patienten mit F508del/MF-Mutation die Therapie ab. Ein Patient brach die Therapie und die Studie frühzeitig ab (aufgrund eines UE) [54].

Begleitbehandlungen

Angaben zu Begleitbehandlungen sind für Teil B der Studie VX18-445-106 in Tabelle 4-92 bis Tabelle 4-95 dargestellt. Alle Patienten erhielten zu Studienbeginn sowie am Ende von Teil B eine laufende CF-bezogene Medikation als Begleittherapie.

Zu Studienbeginn bestand bei ca. 38% der Patienten mindestens eine laufende Antibiotikatherapie; zu Woche 24 erhielten ca. 31% der Patienten mindestens eine laufende Antibiotikatherapie. Bei etwa 89% der Patienten wurde mindestens eine bei Studienbeginn laufende Physiotherapie dokumentiert. Der Anteil an Patienten mit laufender Physiotherapie zu Woche 24 blieb im Vergleich zu Studienbeginn unverändert. Inhalative Medikation erhielten zu Studienbeginn alle Patienten. Während der Studie blieb dieser Anteil unverändert. Alle Patienten erhielten zu Studienbeginn und zu Woche 24 eine laufende Mukolytika-Therapie, eine laufende Therapie mit Bronchodilatoren erhielten zu Studienbeginn und zu Woche 24 jeweils ca. 90% der Patienten.

Dauer der Studie

Die Behandlungsdauer von Teil B der Studie VX18-445-106 belief sich auf 24 Wochen. Studienbeginn war 02.10.2018, Studienende (letzter Patient letzte Visite) war 07.08.2020.

Interventionsgruppe

In Teil B der Studie VX18-445-106 erfolgte die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gewichtsabhängig. Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg erhielten morgens zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (37,5 mg/25 mg/50 mg) sowie abends zusätzlich eine Tablette Ivacaftor (75 mg). Patienten mit einem Körpergewicht \geq 30 kg erhielten morgens zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) sowie abends zusätzlich eine Tablette Ivacaftor (150 mg). Diese verwendete gewichtsabhängige Dosierung entspricht der Zulassung.

Endpunkte

In Teil B der Studie VX18-445-106 wurden die Endpunkte LCI_{2,5}, FEV₁%, Schweißchlorid-Konzentration, Symptomatik/Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R, Gewicht z-Score, BMI und BMI z-Score, Körpergröße z-Score, pulmonale Exazerbationen, i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit sowie UE erhoben.

Studie VX19-445-107

Die Studie VX19-445-107 ist eine einarmige, offene Phase-III-Verlängerungsstudie der Studie VX18-445-106. Die Studie untersucht die Langzeitsicherheit und –wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über eine Behandlungsdauer von 96 Wochen bei Kindern mit CF von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation oder mit F508del/MF-Mutation, die zuvor im Rahmen der Studie VX18-445-106 behandelt wurden.

Studienpopulation

Nahezu alle Patienten (97%), die zuvor an der Studie VX18-445-106 teilnahmen, wurden im Rahmen der Studie VX19-445-107 weiterbehandelt und beobachtet.

Die folgenden Abschnitte beziehen sich, sofern nicht anderweitig angemerkt, auf die gemeinsame Auswertung der Patienten mit F508del/MF-Mutation und hF508del-Mutation.

Da nahezu alle Patienten der Studie VX18-445-106 auch an der Studie VX19-445-107 teilgenommen haben, sind die Charakteristika der Studienpopulation der Studie VX19-445-107 vergleichbar zu den Charakteristika der Studienpopulation der Studie VX18-445-106.

Dauer der Studie

Die Behandlungsdauer von Studie VX19-445-107 belief sich auf 96 Wochen. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag eine Interimsanalyse der Verlängerungsstudie vor. Es werden die Ergebnisse der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in Studie VX19-445-107 für eine Dauer von 24 Wochen dargestellt. Mit der Interimsanalyse liegen damit Ergebnisse über insgesamt 48 Wochen Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vor.

Interventionsgruppe

Die Behandlung in Teil B der Studie VX18-445-106 wurde fortgeführt, d. h. es erfolgte eine gewichtsabhängige Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor). Patienten mit einem Körpergewicht <30 kg zu Tag 1 der Verlängerungsstudie erhielten morgens zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (37,5 mg/25 mg/50 mg) sowie abends zusätzlich eine Tablette Ivacaftor (75 mg). Patienten mit einem Körpergewicht ≥30 kg zu Tag 1 der Verlängerungsstudie erhielten morgens zwei Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) sowie abends zusätzlich eine Tablette Ivacaftor (150 mg).

Patienten, die zu Tag 1 der Verlängerungsstudie ein Körpergewicht von <30 kg aufwiesen, aber an zwei aufeinanderfolgenden klinischen Visiten ein Körpergewicht von ≥30 kg aufwiesen, erhielten für die restliche Studiendauer die höhere Dosierung der Studienmedikation entsprechend der Zulassung für Patienten mit einem Körpergewicht ≥30 kg.

Endpunkte

Es wurden die Endpunkte LCI_{2,5}, FEV₁%, Schweißchlorid-Konzentration, Symptomatik/Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R, Gewicht z-Score, BMI und BMI z-Score, Körpergröße z-Score, pulmonale Exazerbationen, i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit sowie UE erhoben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Gesamtschau betrachtet, wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie VX18-445-106 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Der überwiegende Anteil der CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation war kaukasischer Abstammung (ca. 90%). Die Studiendurchführung erfolgte ausschließlich in spezialisierten europäischen, nordamerikanischen und australischen CF-Zentren. Auch die Versorgung der Patienten in Deutschland erfolgt an spezialisierten Praxen oder Krankenhausambulanzen. Im Rahmen der Studie wurde Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zusätzlich zur medikamentösen sowie nicht medikamentösen Basistherapie der Patienten verabreicht (siehe Tabelle 4-92, Tabelle 4-93, Tabelle 4-94 und

Tabelle 4-95); dies entspricht ebenfalls dem Vorgehen in der Versorgung von CF-Patienten in Deutschland [98]. Vor diesem Hintergrund ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Da nahezu alle Patienten der Studie VX18-445-106 auch an der Studie VX19-445-107 teilgenommen haben, ist auch bei der Studie VX19-445-107 von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2 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 4-97: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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			
VX18-445-106	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
VX19-445-107	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 handelt es sich um offene, einarmige Studien. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial prinzipiell als hoch anzusehen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt.

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 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX18-445-106 (Teil B) und VX19-445-107

Endpunkt	Untersucht in Studie VX18-445-106 (Teil B)	Untersucht in Studie VX19-445-107
Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5}	ja	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	ja	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter		
• absolute Veränderung des BMI	ja	ja
• absolute Veränderung des BMI z-Score	ja	ja
• absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	ja	nein
• absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	ja	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	ja	ja
Morbidität: pulmonale Exazerbationen		
• Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	ja	ja
• Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	ja	ja
• Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	ja	ja
Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens:		
• absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]	ja	ja ^a
• absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]	ja	nein
• absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]	ja	nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens:		
• absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]	ja	nein

Endpunkt	Untersucht in Studie VX18-445-106 (Teil B)	Untersucht in Studie VX19-445-107
<ul style="list-style-type: none"> absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version] 	ja	nein
<ul style="list-style-type: none"> absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version] 	ja	nein
<ul style="list-style-type: none"> absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version] 	ja	nein
<ul style="list-style-type: none"> absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version] 	ja	nein
<ul style="list-style-type: none"> absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version] 	ja	nein
<ul style="list-style-type: none"> absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version] 	ja	nein
<ul style="list-style-type: none"> absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version] 	ja	nein
<ul style="list-style-type: none"> absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version] 	ja	nein
Mortalität: Anzahl der Todesfälle	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:		
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten mit UE 	ja	ja
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten mit SUE 	ja	ja
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4) 	ja	ja
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten 	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:		
<ul style="list-style-type: none"> erhöhte Transaminasewerte 	ja	ja
<ul style="list-style-type: none"> Hautausschlag 	ja	ja
<ul style="list-style-type: none"> infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose 	ja	ja
a: Ergebnisse wurden nur für die Kinder-Version, nicht für die Eltern-Version berichtet. Die Responderanalyse wurde nicht berichtet.		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

4.3.2.3.1 Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} – 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 4-99: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	<p>Absolute Veränderung des LCI_{2,5}</p> <p>Der Lung Clearance Index (LCI) ist ein sensitiver Marker der Ventilationsinhomogenität der kleinen Atemwege und Lungenbläschen und gibt somit die CF-bedingten Beeinträchtigungen der Lungenabschnitte wieder, in denen die CF-Lungenerkrankung ihren Ausgang nimmt. Der LCI wird mittels des sog. Multiple-Breath Washout Tests (Gasauswaschtest, MBW-Test) gemessen. Der Patient atmet reinen Sauerstoff ein und es wird gemessen, wie viele Lungenumsätze nötig sind, bis der Stickstoff (N₂), der sich physiologisch im Gewebe befindet, „ausgewaschen“ ist, d. h. nur noch ein bestimmter Anteil des Markergases in der ausgeatmeten Luft nachweisbar ist. Der LCI_{2,5} gibt die Anzahl der Lungenumsätze an, bis nur noch 2,5% (ein Vierzigstel) der Startkonzentration des Stickstoffs enthalten sind.</p> <p>In der Studie wurden zu jeder Visite mehrere Messwiederholungen durchgeführt anhand derer zentral ein LCI_{2,5}-Wert bestimmt wurde. Falls für eine Visite nur eine verwertbare Messung vorlag, wurde der LCI_{2,5}-Wert nicht berechnet. Falls mehr als eine verwertbare Messung vorlag, wurde der MW dieser Messungen herangezogen.</p> <p>Die Messung sollte jeweils vor der Bronchodilatation erfolgen und war daher definiert als Untersuchung bei einem Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> • der die Anwendung seiner kurzwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als 12 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte. <p>Während der Screeningphase konnte der MBW-Test sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche MBW-Tests jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollte der MBW-Test vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden, bei jeder Visite etwa zur selben Zeit. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test gemäß folgenden Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls der MBW-Test 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 ein MBW-Test 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 der MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden MBW-Tests sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Für jeden MBW-Test wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Der MBW-Test sollte jeweils vor der spirometrischen Untersuchung durchgeführt werden.</p>

Studie	Operationalisierung
	In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 24 Wochen dargestellt. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Visite als fester Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline-LCI _{2,5} . Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX19-445-107	In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des LCI _{2,5} zu OLE Woche 24 d. h. Woche 48 dargestellt. Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation). Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Visite als fester Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline-LCI _{2,5} und Genotyp. Zudem wird die Veränderung während der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) und der Verlängerungsstudie VX19-445-107 grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS der VX18-445-106 (Teil B) für den Baseline-Wert bzw. dem FAS der Studie VX19-445-107 für die mittlere Änderung zu OLE Woche 24.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die einarmigen Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei 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 4-100: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	28	9,34±1,82	14	7,98±1,63	13	-1,22±1,37	27	-1,28±0,19 [-1,68; -0,89]; p<0,0001
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.</p> <p>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.1.7 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>								

Der mittlere LCI_{2,5}-Wert lag zu Baseline bei 9,34 (SD: 1,82) und sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf 7,98 (SD: 1,63) ab, was einer Verbesserung entspricht. Die mittlere absolute Änderung des LCI_{2,5}-Werts zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Verminderung um 1,22 und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift den Effekt mit einer statistisch signifikanten Verminderung um 1,28 ([95%-KI]: [-1,68; -0,89]; p<0,0001) auf.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

VX19-445-107	Baseline (VX18-445-106 [Teil B])		Mittlere Änderung zu OLE Woche 24 (Behandlungswoche 48) (VX19-445-107; MMRM)	
	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]
Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hf508del-Mutation				
IVA/TEZ/ELX	53	9,77±2,68	36	-1,91±0,18 [-2,28; -1,54]
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX18-445-106.</p> <p>Zum Zeitpunkt OLE Woche 24 wurden die Patienten für 48 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX18-445-106 [Teil B] und 24 Wochen in der Studie VX19-445-107).</p> <p>MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 14.2.8.2 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]</p>				

Der mittlere LCI_{2,5}-Wert lag zu Baseline bei 9,77 (SD: 2,68) und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsstudie zeigt eine Verminderung um 1,91 ([95%-KI]: [-2,28; -1,54]).

Der in der Studie VX18-445-106 [Teil B] beobachtete Behandlungseffekt blieb über weitere 24 Wochen der Behandlung in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 erhalten (siehe Abbildung 4-24).

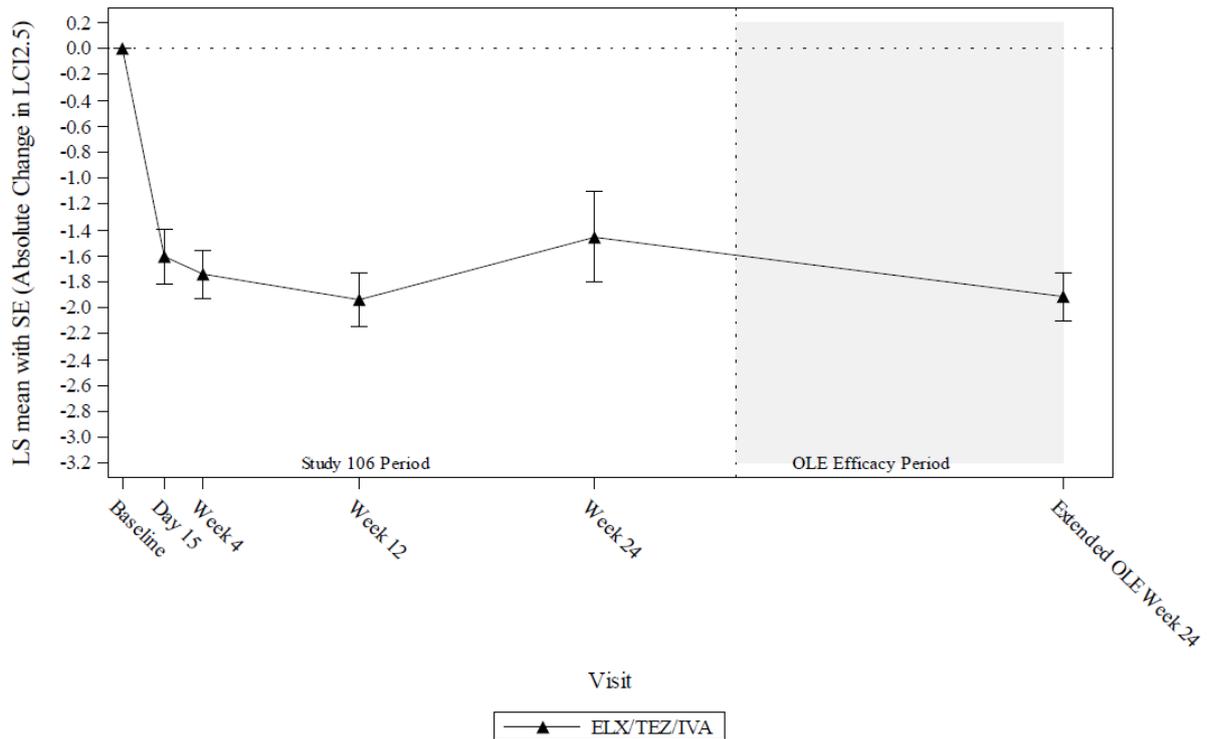


Abbildung 4-24: Verlauf der absoluten Veränderung des LCI_{2,5} – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

Quelle: Figure 14.2.8.1 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – 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 4-102: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	<p>Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)</p> <p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der ATS/ERS sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben [73].</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. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <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 Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgenden 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 Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der 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 Normierung des FEV₁ erfolgte nach den Standards der Global Lung Initiative (GLI) [74].</p> <p>Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV₁% über 24 Wochen dargestellt. Die primäre Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode: Visite als fester Effekt im Modell, Adjustierung nach Baseline-FEV₁%. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung</p>

Studie	Operationalisierung
	einbezogen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX19-445-107	In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV ₁ % zu OLE Woche 24 d. h. Woche 48 dargestellt. Die Darstellung erfolgt einerseits gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation) sowie für den im Dossier betrachteten Genotyp separat. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Visite als fester Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline-FEV ₁ % und für die über den Genotyp gepoolte Analyse zusätzlich Adjustierung nach Genotyp. Zudem wird die Veränderung während der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) und der Verlängerungsstudie VX19-445-107 grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS der VX18-445-106 (Teil B) für den Baseline-Wert bzw. dem FAS der Studie VX19-445-107 für die mittlere Änderung zu OLE Woche 24.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die einarmigen Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei 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 4-103: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	37	89,76±17,52	9	101,18±7,33	9	9,01±5,26	34	8,84±1,39 [6,03; 11,65]; p<0,0001
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie. MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.2.1.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]								

Der mittlere FEV₁% lag zu Baseline bei 89,76% (SD: 17,52) und stieg unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf 101,18% (SD: 7,33) an, was einer Verbesserung entspricht. Die mittlere absolute Änderung des FEV₁% zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Verbesserung von 9,01 Prozentpunkten und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift den Effekt mit einer statistisch signifikanten Verbesserung von 8,84 Prozentpunkten ([95%-KI]: [6,03; 11,65]; p<0,0001) auf.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

VX19-445-107	Baseline (VX18-445-106 [Teil B])		Mittlere Änderung zu OLE Woche 24 (Behandlungswoche 48) (VX19-445-107; MMRM)	
	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]
Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation				
IVA/TEZ/ELX	62	88,8±17,7	45	9,5±1,3 [7,0; 12,1]

VX19-445-107	Baseline (VX18-445-106 [Teil B])		Mittlere Änderung zu OLE Woche 24 (Behandlungswoche 48) (VX19-445-107; MMRM)	
	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]
Patienten mit F508del/MF-Mutation				
IVA/TEZ/ELX	37	89,76±17,52	26	7,0±1,4 [4,0; 10,0]
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX18-445-106.</p> <p>Zum Zeitpunkt OLE Woche 24 wurden die Patienten für 48 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX18-445-106 [Teil B] und 24 Wochen in der Studie VX19-445-107).</p> <p>MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.</p> <p>MMRM für die Analyse getrennt nach Genotyp: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.3 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]; Table 2.2.1.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>				

Der mittlere FEV₁% lag zu Baseline bei 88,8% (SD: 17,7) und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsstudie beträgt 9,5 Prozentpunkte ([95%-KI]: [7,0; 12,1]).

Für die im hier vorliegenden Anwendungsgebiet A relevanten Patienten mit F508del/MF-Mutation lag der mittlere FEV₁% zu Baseline bei 89,76% (SD: 17,52) und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsstudie zeigt eine Verbesserung von 7,0 Prozentpunkten ([95%-KI]: [4,0; 10,0]).

Der in der Studie VX18-445-106 [Teil B] beobachtete Behandlungseffekt blieb über weitere 24 Wochen der Behandlung in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 erhalten (siehe Abbildung 4-25).

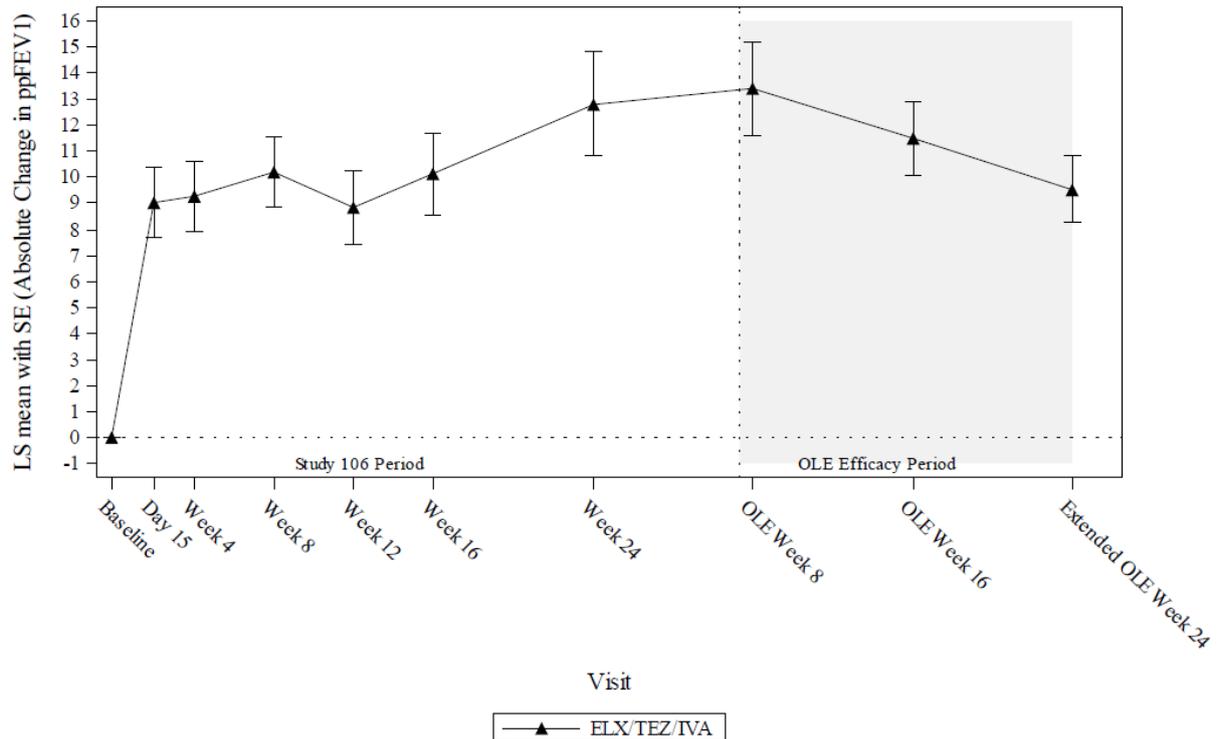


Abbildung 4-25: Verlauf der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

Quelle: Figure 14.2.1.1 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3 Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – 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 4-105: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	<p>Für die Alters- und Geschlechtsstandardisierung des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI wurden die z-Scores anhand der Wachstumsdiagramme des CDC mit folgender Formel bestimmt:</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>Dabei stellt X den Rohwert der jeweiligen Messgröße dar. Die Parameter L, M und S bezeichnen die Schiefe, den Median und den Variationskoeffizient aus den Angaben des CDC (https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm).</p> <p>Absolute Veränderung des BMI</p> <p>Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Messungen wurden vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen. Der BMI wurde anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>Absolute Veränderung des BMI z-Score</p> <p>Der BMI z-Score wurde anhand der zuvor beschriebenen Vorgehensweise berechnet.</p> <p>Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score</p> <p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Messungen wurden vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen. Der Körpergewicht z-Score wurde anhand der zuvor beschriebenen Vorgehensweise berechnet.</p> <p>Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score</p> <p>Die Messung der Körpergröße erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Messungen wurden vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen. Der Körpergröße z-Score wurde anhand der zuvor beschriebenen Vorgehensweise berechnet.</p> <p>Es wird jeweils die absolute Veränderung der Wachstumsparameter BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score sowie Körpergröße z-Score über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse aller vier Scores erfolgte jeweils mittels der MMRM-Methode: Visite als fester Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline-Wert des jeweiligen Score. Für die Analyse</p>

Studie	Operationalisierung
	werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten über 24 Wochen in die Modellierung einbezogen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX19-445-107	In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurden die Wachstumsparameter entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI, BMI z-Score und des Körpergröße z-Score zu OLE Woche 24 d. h. Woche 48 dargestellt. Die absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zu OLE Woche 24 d. h. Woche 48 wurde nicht berichtet. Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation). Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Visite als fester Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline-Wert des jeweiligen Wachstumsparameters und Genotyp. Zudem wird die Veränderung während der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) und der Verlängerungsstudie VX19-445-107 grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS der VX18-445-106 (Teil B) für den Baseline-Wert bzw. dem FAS der Studie VX19-445-107 für die mittlere Änderung zu OLE Woche 24.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die einarmigen Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei 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 4-106: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zu Woche 24 (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung des BMI								
IVA/TEZ/ELX	37	16,50±1,77	20	17,43±1,71	20	1,12±0,90	20	1,04±0,17 [0,68; 1,39]; p<0,0001
Absolute Veränderung des BMI z-Score								
IVA/TEZ/ELX	37	-0,21±0,84	20	0,13±0,73	20	0,43±0,44	20	0,39±0,07 [0,24; 0,53]; p<0,0001
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie. MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.2.1.2 und Table 2.2.1.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]								

Der mittlere BMI lag zu Baseline bei 16,50 kg/m² (SD: 1,77) und stieg unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf 17,43 kg/m² (SD: 1,71) an. Die mittlere absolute Änderung des BMI zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Zunahme von 1,12 kg/m² und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung ist statistisch signifikant und beträgt 1,04 kg/m² ([95%-KI]: [0,68; 1,39]; p<0,0001).

Der Effekt der eben berichteten Ergebnisse des Endpunkts BMI bleibt auch unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung erhalten: So stieg der mittlere BMI z-Score von -0,21 (SD: 0,84) zu Baseline auf 0,13 (SD: 0,73) zu Woche 24 an. Die mittlere absolute Änderung des BMI z-Score zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Zunahme von 0,43 und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung ist statistisch signifikant und beträgt 0,39 ([95%-KI]: [0,24; 0,53]; p<0,0001).

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

VX19-445-107	Baseline (VX18-445-106 [Teil B])		Mittlere Änderung zu OLE Woche 24 (Behandlungswoche 48) (VX19-445-107; MMRM)	
	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]
Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation				
Absolute Veränderung des BMI				
IVA/TEZ/ELX	66	16,39±1,69	63	1,27±0,15 [0,96; 1,57]
Absolute Veränderung des BMI z-Score				
IVA/TEZ/ELX	66	-0,16±0,74	63	0,34±0,06 [0,22; 0,45]
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX18-445-106.</p> <p>Zum Zeitpunkt OLE Woche 24 wurden die Patienten für 48 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX18-445-106 [Teil B] und 24 Wochen in der Studie VX19-445-107).</p> <p>MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 14.2.4.2, Table 14.2.4.4 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]</p>				

Der mittlere BMI lag zu Baseline bei 16,39 kg/m² (SD: 1,69) und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsstudie zeigt eine Zunahme von 1,27 kg/m² ([95%-KI]: [0,96; 1,57]). Die Ergebnisse des mittleren BMI z-Score sind ähnlich: Der Wert lag zu Baseline bei -0,16 (SD: 0,74) und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsstudie zeigt eine Zunahme von 0,34 ([95%-KI]: [0,22; 0,45]).

Der in der Studie VX18-445-106 [Teil B] beobachtete Behandlungseffekt blieb über weitere 24 Wochen der Behandlung in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 erhalten (siehe Abbildung 4-26 und Abbildung 4-27).

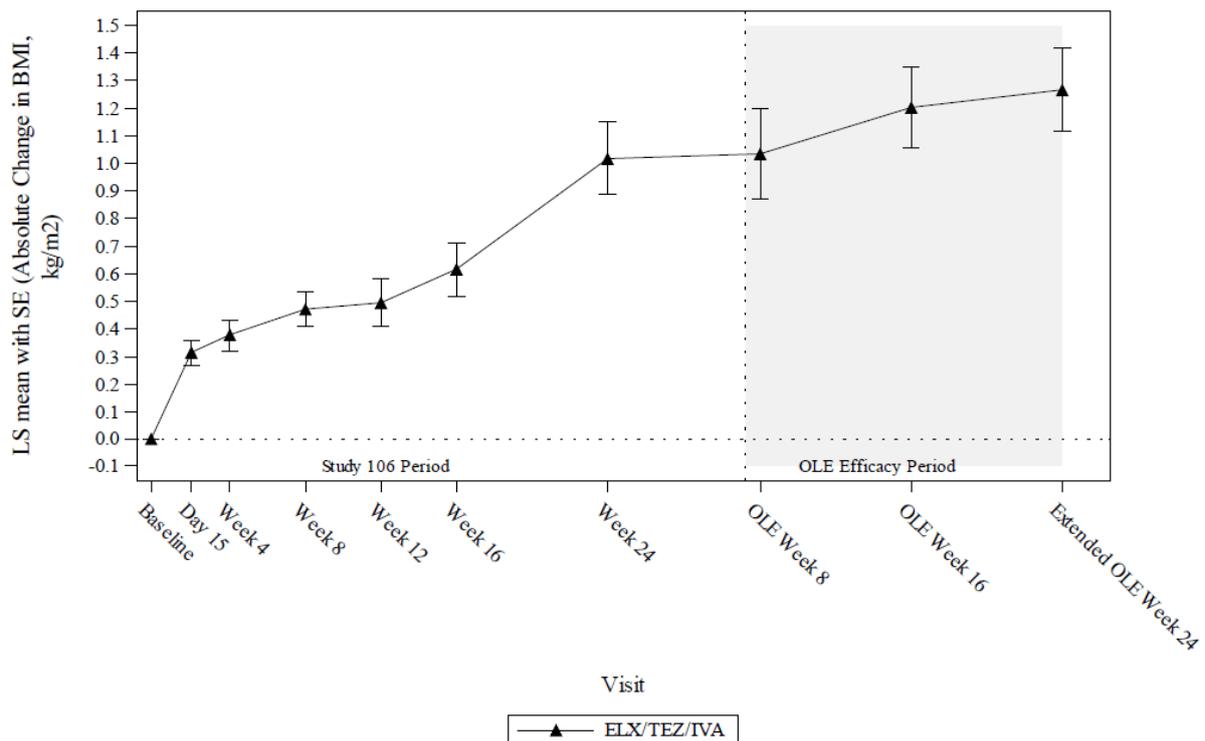


Abbildung 4-26: Verlauf der absoluten Veränderung des BMI – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

Quelle: Figure 14.2.4.1 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

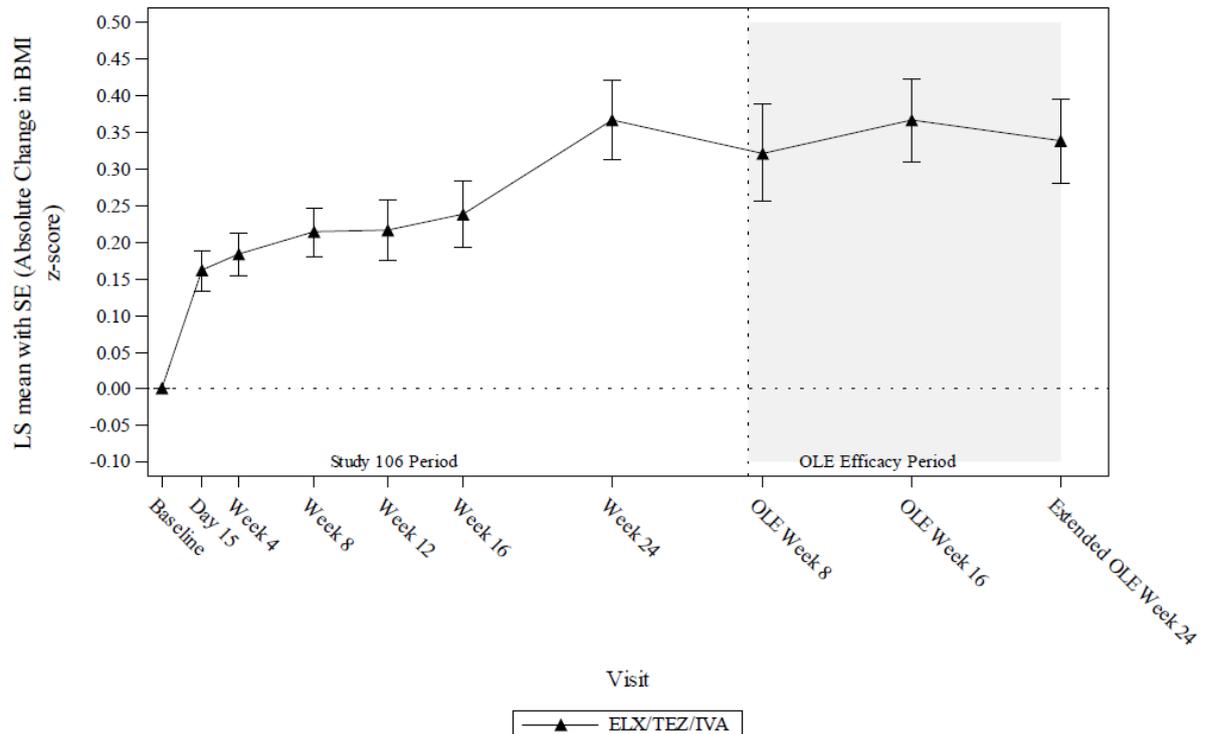


Abbildung 4-27: Verlauf der absoluten Veränderung des BMI z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

Quelle: Figure 14.2.4.2 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zu Woche 24 (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	37	-0,20±0,87	20	-0,01±0,75	20	0,25±0,33	20	0,24±0,06 [0,13; 0,36]; p=0,0001
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.</p> <p>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.1.5 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>								

Der mittlere Körpergewicht z-Score lag zu Baseline bei -0,20 (SD: 0,87) und stieg unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf -0,01 (SD: 0,75) an. Die mittlere absolute Änderung des Körpergewicht z-Score zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Zunahme von 0,25 und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift den Effekt mit einer statistisch signifikanten Zunahme von 0,24 ([95%-KI]: [0,13; 0,36]; p=0,0001) auf.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zu Woche 24 (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	37	-0,01±1,03	20	-0,09±1,04	20	-0,07±0,17	20	-0,08±0,04 [-0,17; 0,01]; p=0,0630
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.</p> <p>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.1.6 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>								

Der mittlere Körpergröße z-Score lag zu Baseline bei -0,01 (SD: 1,03) und sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf -0,09 (SD: 1,04) ab. Die mittlere absolute Änderung des Körpergröße z-Score zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine geringe Verminderung um 0,07 und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift den Effekt mit einer geringen numerischen Verminderung um 0,08 ([95%-KI]: [-0,17; 0,01]; p=0,0630) auf.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

VX19-445-107	Baseline (VX18-445-106 [Teil B])		Mittlere Änderung zu OLE Woche 24 (Behandlungswoche 48) (VX19-445-107; MMRM)	
	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]
Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation				
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score				
IVA/TEZ/ELX	66	-0,11±0,98	63	0,02±0,03 [-0,04; 0,07]
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX18-445-106.</p> <p>Zum Zeitpunkt OLE Woche 24 wurden die Patienten für 48 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX18-445-106 [Teil B] und 24 Wochen in der Studie VX19-445-107).</p> <p>MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 14.2.6.4 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]</p>				

Der Körpergröße z-Score lag zu Baseline bei -0,11 (SD: 0,98) und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsstudie zeigt eine geringe Zunahme von 0,02 ([95%-KI]: [-0,04; 0,07]).

In Abbildung 4-28 ist der in der Studie VX18-445-106 [Teil B] und der Verlängerungsstudie VX19-445-107 beobachtete Behandlungseffekt dargestellt.

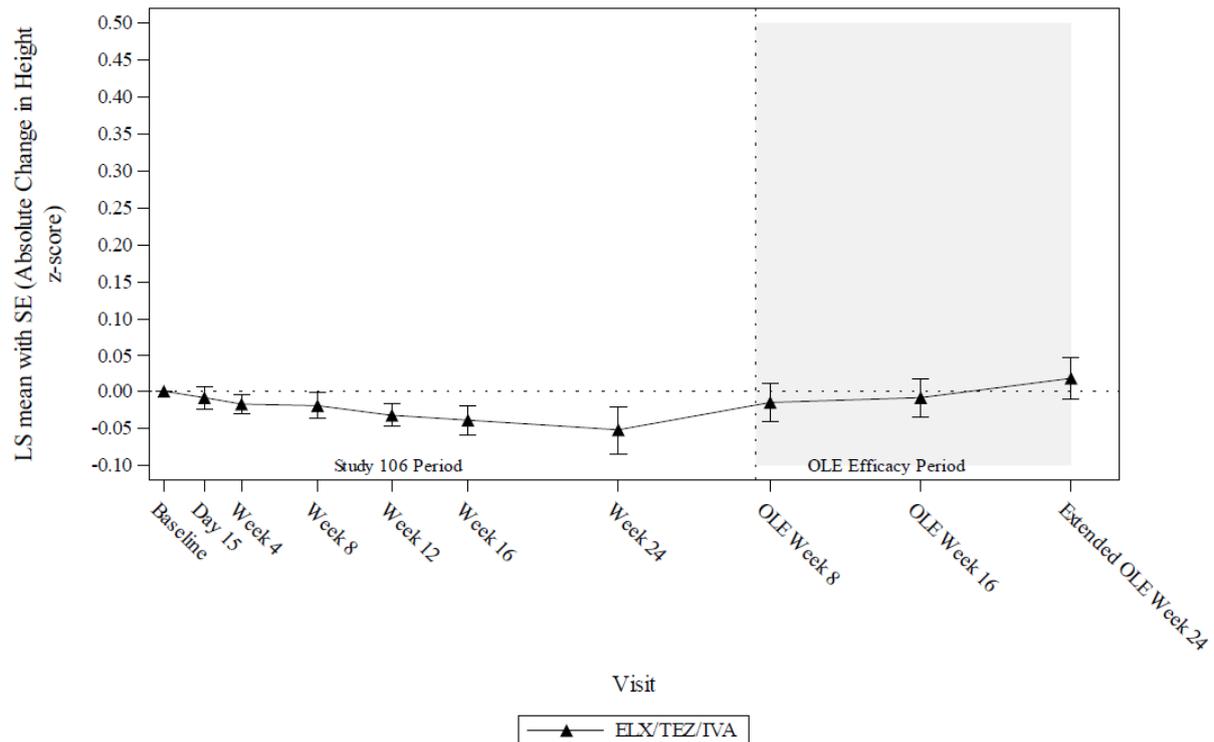


Abbildung 4-28: Verlauf der absoluten Veränderung des Körpergröße z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

Quelle: Figure 14.2.6.2 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3.4 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – 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 4-111: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	<p>Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration</p> <p>Die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben (rechter und linker Arm) erfolgte zu Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 12, Woche 24 und bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridionenbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.</p> <p>Die Chloridionenkonzentration wird in mmol/L gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode: Visite als fester Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline-Schweißchlorid-Konzentration. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p>
VX19-445-107	<p>In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) erhoben.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu OLE Woche 24 d. h. Woche 48 dargestellt. Die Darstellung erfolgt einerseits gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation) sowie für den im Dossier betrachteten Genotyp separat.</p> <p>Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Visite als fester Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline-FEV₁% und für die über den Genotyp gepoolte Analyse zusätzlich Adjustierung nach Genotyp.</p> <p>Zudem wird die Veränderung während der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) und der Verlängerungsstudie VX19-445-107 grafisch dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS der VX18-445-106 (Teil B) für den Baseline-Wert bzw. dem FAS der Studie VX19-445-107 für die mittlere Änderung zu OLE Woche 24.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die einarmigen Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 als mit hohem Verzerrungspotenzial

behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei 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 4-112: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	36	104,38±7,15	18	42,31±13,60	18	-63,97±12,01	34	-55,29±1,82 [-59,01; -51,57]; p<0,0001
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie. MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.2.1.4 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]								

Die mittlere Schweißchlorid-Konzentration lag zu Baseline bei 104,38 mmol/L (SD: 7,15) und sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf 42,31 mmol/L (SD: 13,60) ab. Die mittlere absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Verminderung um 63,97 mmol/L und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift den Effekt mit einer statistisch signifikanten Verminderung um 55,29 mmol/L ([95%-KI]: [-59,01; -51,57]; p<0,0001) auf.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

VX19-445-107	Baseline (VX18-445-106 [Teil B])		Mittlere Änderung zu OLE Woche 24 (Behandlungswoche 48) (VX19-445-107; MMRM)	
	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]
Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hf508del-Mutation				
IVA/TEZ/ELX	62	102,2±9,1	57	-64,7±1,7 [-68,0; -61,3]
Patienten mit F508del/MF-Mutation				
IVA/TEZ/ELX	36	104,38±7,15	35	-58,8±2,6 [-64,1; -53,6]
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX18-445-106.</p> <p>Zum Zeitpunkt OLE Woche 24 wurden die Patienten für 48 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX18-445-106 [Teil B] und 24 Wochen in der Studie VX19-445-107).</p> <p>MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.</p> <p>MMRM für die Analyse getrennt nach Genotyp: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 14.2.2.2, Table 14.2.2.4 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]; Table 2.2.1.4 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>				

Die Schweißchlorid-Konzentration lag zu Baseline bei 102,2 mmol/L (SD: 9,1) und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsstudie zeigt eine Verminderung um 64,7 mmol/L ([95%-KI]: [-68,0; -61,3]).

Für die im hier vorliegenden Anwendungsgebiet A relevanten Patienten mit F508del/MF-Mutation lag die mittlere Schweißchlorid-Konzentration zu Baseline bei 104,38 mmol/L (SD: 7,15) und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsstudie zeigt eine Verminderung um 58,8 mmol/L ([95%-KI]: [-64,1; -53,6]).

Der in der Studie VX18-445-106 [Teil B] beobachtete Behandlungseffekt blieb über weitere 24 Wochen der Behandlung in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 erhalten (siehe Abbildung 4-29).

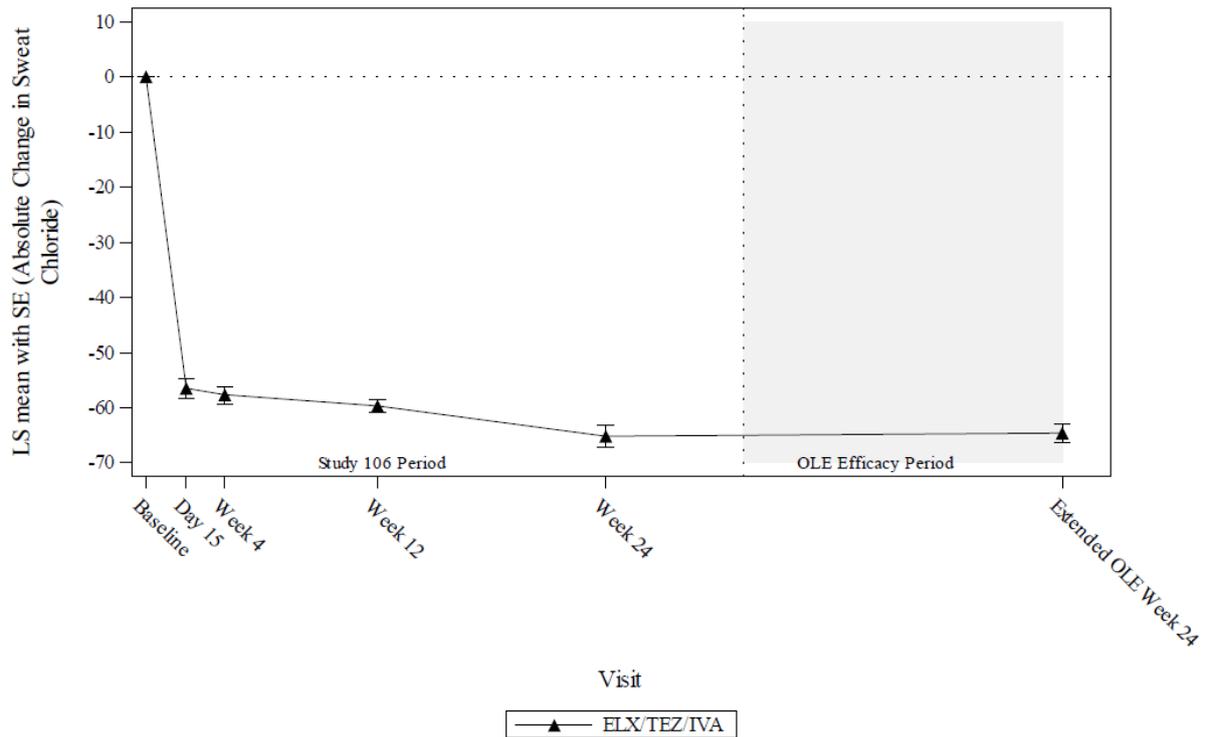


Abbildung 4-29: Verlauf der absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

Quelle: Figure 14.2.2.1 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3.5 Morbidität: pulmonale Exazerbationen – 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 4-114: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	<p>Pulmonale Exazerbationen</p> <p>Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll definiert als das Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Anzeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Unwohlsein, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber >38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiografische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation • Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtiger pulmonaler Exazerbation • Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation <p>Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis sowie die Zeit bis zum Ereignis. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p>
VX19-445-107	<p>In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) erhoben.</p> <p>In diesem Abschnitt werden folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation • Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtiger pulmonaler Exazerbation • Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation <p>Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation).</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Cumulative TC Set, das alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Studie VX18-445-106 [Teil B] und/oder mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Studie VX19-445-107 erhalten haben.</p> <p>Für die Auswertung werden alle Patienten mit Ereignis bis zu OLE Woche 24 d. h. Woche 48 einbezogen.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die einarmigen Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei 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 4-115: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	n (%)	N
Patienten mit F508del/MF-Mutation		
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation		
IVA/TEZ/ELX	4 (10,8)	37
Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation		
IVA/TEZ/ELX	1 (2,7)	37
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation		
IVA/TEZ/ELX	1 (2,7)	37
Pulmonale Exazerbation (PEx): neue oder geänderte Antibiotikatherapie (intravenös, inhalativ oder oral) bei ≥ 4 sinopulmonalen Zeichen/Symptomen. Der PEx-Analysezeitraum umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur letzten Beurteilung der Wirksamkeit, die zu der Visite zu Woche 24 oder bis zum früheren Zeitpunkt zwischen Tag 169 und dem Ende der Studienteilnahme erhoben werden kann, wenn der Patient die Visite zu Woche 24 nicht wahrnimmt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.2.1.14 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]		

Insgesamt 4 Patienten von 37 Patienten (10,8%) wiesen mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Ein Patient von 37 Patienten (2,7%) wies mindestens eine mit i.v. Antibiotika

behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auf und 1 Patient von 37 Patienten (2,7%) wies mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf.

Die mediane Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen, die mediane Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen und die mediane Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen wurde jeweils nicht erreicht und daher nicht tabellarisch dargestellt [111].

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Cumulative TC Set; Verlängerungsstudie VX19-445-107)

VX19-445-107	n (%)	N
Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation		
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation		
IVA/TEZ/ELX	5 (7,6) ^a	66
Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation		
IVA/TEZ/ELX	1 (1,5)	66
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation		
IVA/TEZ/ELX	1 (1,5)	66
<p>a: In der Verlängerungsstudie VX19-445-107, in der die pulmonalen Exazerbationen der Hauptstudie VX18-445-106 mit eingehen, kam es insgesamt zu 6 pulmonalen Exazerbationen bei 5 Patienten. Vier dieser Patienten hatten bereits eine pulmonale Exazerbation während der Hauptstudie und tragen nachweislich eine F508del/MF-Mutation. Der Mutationsstatus für den einen Patienten, der erst in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 eine pulmonale Exazerbation aufwies, ist für die bisherige Interimsanalyse der Verlängerungsstudie noch nicht bekannt.</p> <p>Pulmonale Exazerbation (PEX): neue oder geänderte Antibiotikatherapie (intravenös, inhalativ oder oral) bei ≥ 4 sinopulmonalen Zeichen/Symptomen.</p> <p>Zum Zeitpunkt OLE Woche 24 wurden die Patienten für 48 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX18-445-106 [Teil B] und 24 Wochen in der Studie VX19-445-107).</p> <p>Cumulative TC Set: Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Studie VX18-445-106 [Teil B] und/oder mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Studie VX19-445-107 erhalten haben.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 14.2.7.1 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]</p>		

Bis einschließlich Woche 48 trat bei insgesamt 5 Patienten von 66 Patienten (7,6%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Vier dieser 5 Patienten hatten bereits eine pulmonale Exazerbation während der Hauptstudie und hatten den F508del/MF-Genotyp. Der Mutationsstatus für den einen Patienten, der erst in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 eine pulmonale Exazerbation aufwies, ist für die bisherige Interimsanalyse der Verlängerungsstudie noch nicht bekannt. Ein Patient von 66 Patienten (1,5%) wies bis

Woche 48 mindestens eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auf und 1 Patient von 66 Patienten (1,5%) wies mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf.

Der in der Studie VX18-445-106 [Teil B] beobachtete Behandlungseffekt blieb über weitere 24 Wochen der Behandlung in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 erhalten.

4.3.2.3.3.6 Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – 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 4-117: Operationalisierung von Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Für die Patienten wurde die CFQ-R-Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren verwendet. 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, Rollenfunktion^a, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung^a) und Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome, Gewichtsprobleme^a).</p> <p>Die spezifischen Fragen zu den Domänen werden dazu auf einer Skala von 1 bis 4 gewertet und anschließend entsprechend skaliert, so dass für jede Domäne ein Wert von 0 bis 100 erreichbar ist. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. einer geringeren Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen „Atmungssystem“, „gastrointestinale Symptome“ und „Gewichtsprobleme“^a des CFQ-R dargestellt.</p> <p>Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version], „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R</p> <p>Für die Domänen „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome), „Gewichtsprobleme“ und „gastrointestinale Symptome“ wird die absolute Veränderung der Punktzahl über 24 Wochen dargestellt.</p> <p>Responderanalyse der Domänen „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version], „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R</p> <p>Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelten Studienergebnissen definiert [32]. Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte über 24 Wochen einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Zusätzlich wird für die Domäne „Atmungssystem“ eine Responderanalyse mit einem Schwellenwert von 15 Punkten über 24 Wochen dargestellt, in Anlehnung an die Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers an Responseschwellen im Fall stetiger Daten [9]. Für die Domänen „Gewichtsprobleme“ und „gastrointestinale Symptome“ wird eine Responderanalyse mit einem Schwellenwert von 15 Punkten über 24 Wochen dargestellt. Die Veränderung über 24 Wochen ist definiert als das arithmetische Mittel aller Veränderungen des CFQ-R in der jeweiligen Domäne von Baseline bis Woche 24.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Analyse der absoluten Veränderung erfolgte jeweils mittels der MMRM-Methode: Visite als fester Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline-Score der jeweiligen Domäne des CFQ-R [Kinder- bzw. Eltern-Version]. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Zudem wird die Veränderung über 24 Wochen grafisch dargestellt.</p> <p>Für die Responderanalysen werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Respondern dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p>
VX19-445-107	<p>In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) erhoben.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R zu OLE Woche 24 d. h. Woche 48 dargestellt. Die absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Eltern-Version] sowie die Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R wurden nicht berichtet. Ebenso wurden keine Responderanalysen berichtet.</p> <p>Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation).</p> <p>Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode: Visite als fester Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline-Wert und Genotyp.</p> <p>Zudem wird die Veränderung während der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) und der Verlängerungsstudie VX19-445-107 grafisch dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS der VX18-445-106 (Teil B) für den Baseline-Wert bzw. dem FAS der Studie VX19-445-107 für die mittlere Änderung zu OLE Woche 24.</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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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 für die einarmigen Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

Die Rücklaufquoten für die absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R und die absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R sind für die Studie VX18-445-106 (Teil B) in Tabelle 4-118 und Tabelle 4-119 dargestellt.

Tabelle 4-118: Rücklaufquote für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 12 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
Patienten mit F508del/MF-Mutation							
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	21 (56,8)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	22 (59,5)
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.</p> <p>n gibt jeweils die Anzahl an Patienten mit nicht fehlenden Werten zu der jeweiligen Visite an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patienten (N).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.1.8.1, Table 2.2.1.11.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>							

Tabelle 4-119: Rücklaufquote für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 12 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
Patienten mit F508del/MF-Mutation							
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]	37	36 (97,3)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	23 (62,2)	22 (59,5)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	21 (56,8)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 12 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	33 (89,2)	31 (83,8)	24 (64,9)	22 (59,5)
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.</p> <p>n gibt jeweils die Anzahl an Patienten mit nicht fehlenden Werten zu der jeweiligen Visite an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patienten (N).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.1.8.1, Table 2.2.1.11.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>							

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 4-120: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	79,05±17,31	21	91,67±11,49	21	13,10±14,09	37	7,70±1,80 [4,04; 11,36]; p=0,0002

Studie VX18-445-106 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	82,88±13,38	22	97,42±4,49	22	14,60±13,18	37	6,34±1,47 [3,36; 9,32]; p=0,0001
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.</p> <p>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.1.8.2 und Table 2.2.1.11.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>								

Die mittlere Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] lag zu Baseline bei 79,05 (SD: 17,31) und stieg unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf 91,67 (SD: 11,49) an, was einer Verbesserung entspricht. Die mittlere absolute Änderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Verbesserung von 13,10 Punkten und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung ist statistisch signifikant um 7,70 Punkte ([95%-KI]: [4,04; 11,36]; p=0,0002) verbessert.

Der Effekt der eben berichteten Ergebnisse des Endpunkts mittlere Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R in der Kinder-Version bleibt auch in der Eltern-Version erhalten: So stieg die mittlere Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version] von 82,88 (SD: 13,38) zu Baseline auf 97,42 (SD: 4,49) zu Woche 24 an. Die mittlere absolute Änderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version] zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Zunahme von 14,60 Punkten und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung ist statistisch signifikant um 6,34 Punkte ([95%-KI]: [3,36; 9,32]; p=0,0001) verbessert.

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

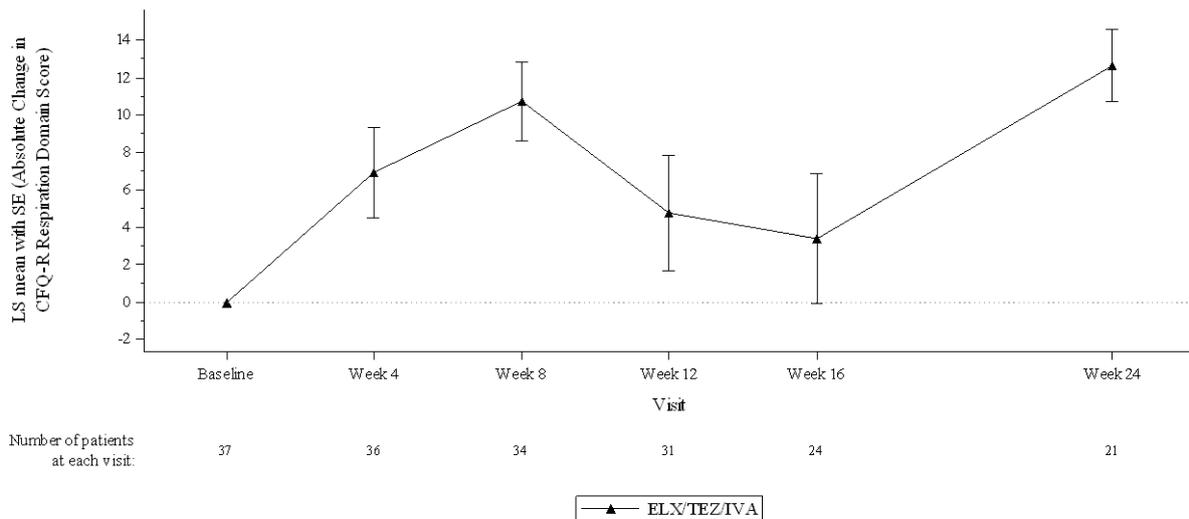


Abbildung 4-30: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

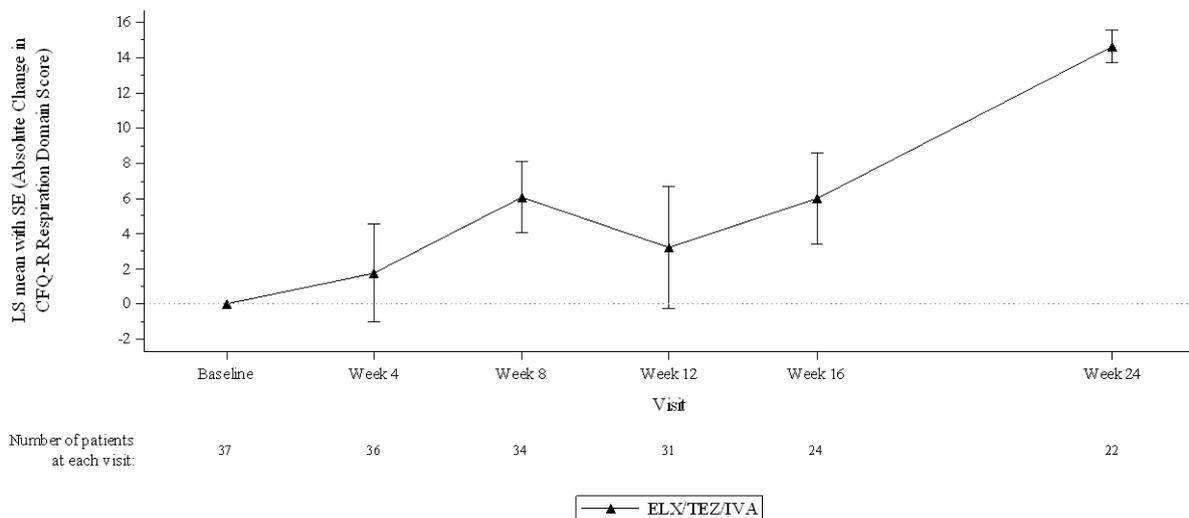


Abbildung 4-31: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	n (%)	N
Patienten mit F508del/MF-Mutation		
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	20 (54,1)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	20 (54,1)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	12 (32,4)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	11 (29,7)	37
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: Table 2.2.1.9, Table 2.2.1.10, Table 2.2.1.12 und Table 2.2.1.13 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]		

In der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 20 Patienten von 37 Patienten (54,1%) eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich identische Ergebnisse. Hier zeigten ebenfalls 20 Patienten von 37 Patienten (54,1%) eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte.

Eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte zeigten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R [Kinder-Version] 12 Patienten von 37 Patienten (32,4%). In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten 11 Patienten von 37 Patienten (29,7%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

VX19-445-107	Baseline (VX18-445-106)		Mittlere Änderung zu OLE Woche 24 (Behandlungswoche 48) (VX19-445-107; MMRM)	
	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]
Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation				
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]				
IVA/TEZ/ELX	65	80,3±15,2	62	12,9±1,2 [10,4; 15,4]
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX18-445-106.</p> <p>Zum Zeitpunkt OLE Woche 24 wurden die Patienten für 48 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX18-445-106 [Teil B] und 24 Wochen in der Studie VX19-445-107).</p> <p>MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 14.2.3.2 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]</p>				

Die mittlere Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] lag zu Baseline bei 80,3 (SD: 15,2) und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsstudie zeigt eine Verbesserung von 12,9 Punkten ([95%-KI]: [10,4; 15,4]). Der in der Studie VX18-445-106 [Teil B] beobachtete Behandlungseffekt blieb über weitere 24 Wochen der Behandlung in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 erhalten (siehe Abbildung 4-32).

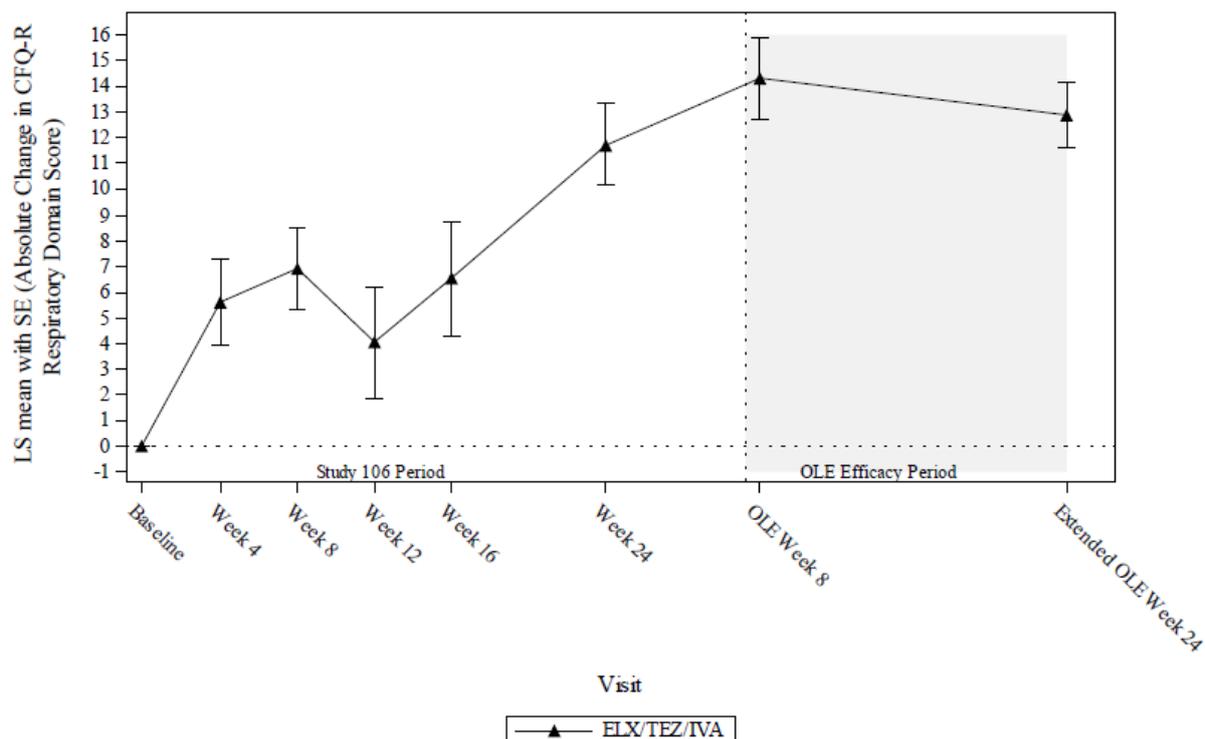


Abbildung 4-32: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

Quelle: Figure 14.2.3.1 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	36	59,26±34,83	22	74,24±32,42	22	24,24±32,82	36	12,46±3,69 [4,96; 19,96]; p=0,0019

Studie VX18-445-106 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	79,28±25,28	21	77,78±30,43	21	0,00±25,82	37	1,92±2,75 [-3,73; 7,58]; p=0,4909
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	75,38±21,30	22	78,28±15,52	22	4,04±16,99	37	5,73±1,53 [2,61; 8,84]; p=0,0007
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie. MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.2.1.8.2 und Table 2.2.1.11.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]								

Die mittlere Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version] lag zu Baseline bei 59,26 (SD: 34,83) und stieg unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf 74,24 (SD: 32,42) an, was einer Verbesserung entspricht. Die mittlere absolute Änderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R zwischen Baseline und Woche 24 beträgt 24,24 Punkte und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift den Effekt mit einer statistisch signifikanten Verbesserung von 12,46 Punkten ([95%-KI]: [4,96; 19,96]; p=0,0019) auf.

Die mittlere Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version] lag zu Baseline bei 79,28 (SD: 25,28) und sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) geringfügig auf 77,78 (SD: 30,43) ab. Die mittlere absolute Änderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version] zwischen Baseline und Woche 24 zeigt keine Veränderung (0,00) und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zeigt eine numerische Verbesserung von 1,92 Punkten ([95%-KI]: [-3,73; 7,58]; p=0,4909).

In der Eltern-Version hingegen ist ein deutlicherer Effekt zu erkennen: So stieg die mittlere Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version] von 75,38 (SD: 21,30) zu Baseline auf 78,28 (SD: 15,52) zu Woche 24 an. Die mittlere absolute Änderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]

zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Verbesserung von 4,04 Punkten und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung ist statistisch signifikant um 5,73 Punkte ([95%-KI]: [2,61; 8,84]; $p=0,0007$) verbessert.

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

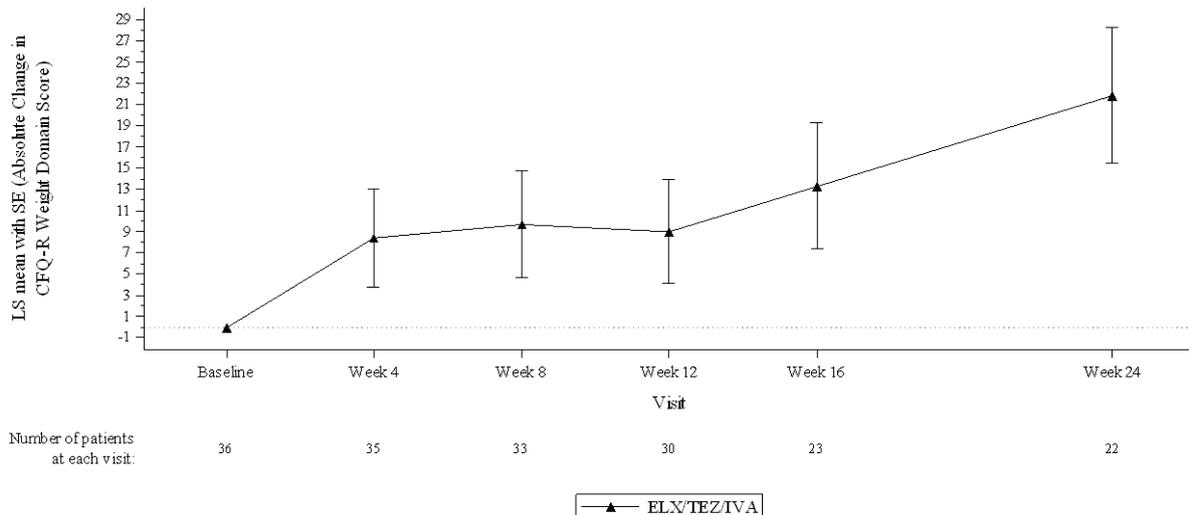


Abbildung 4-33: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

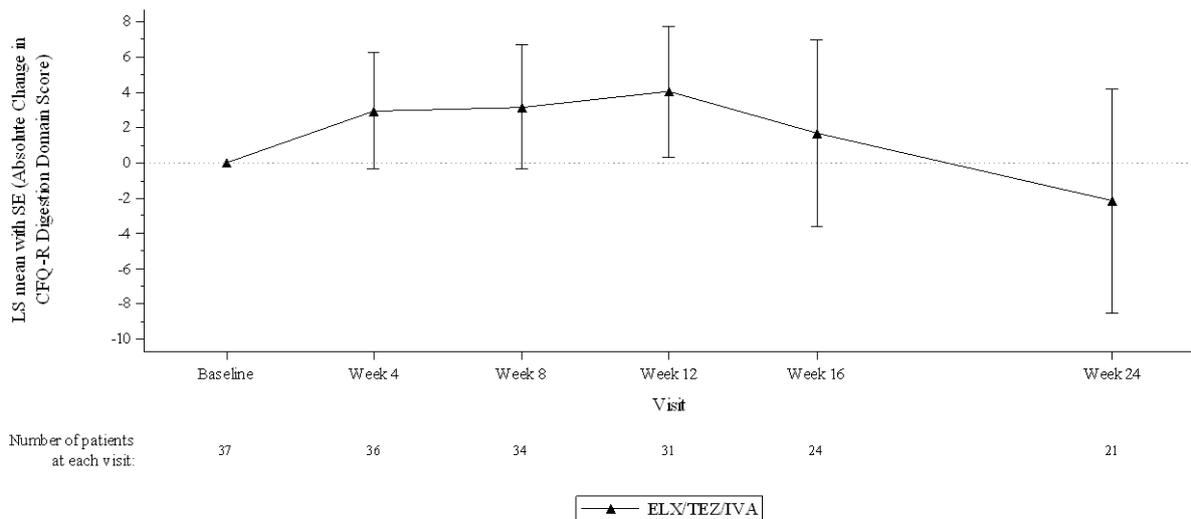


Abbildung 4-34: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

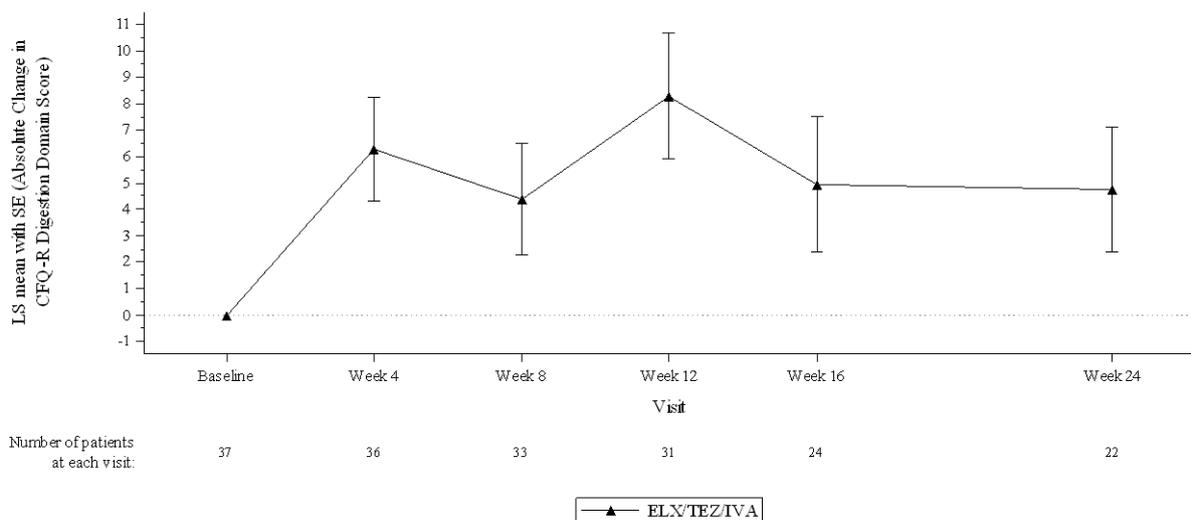


Abbildung 4-35: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	n (%)	N
Patienten mit F508del/MF-Mutation		
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	16 (43,2)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	10 (27,0)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	6 (16,2)	37
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: Table 2.2.1.10 und Table 2.2.1.13 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]		

In der Domäne „Gewichtsprobleme“ im CFQ-R [Eltern-Version] zeigten 16 Patienten von 37 Patienten (43,2%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 10 Patienten von 37 Patienten (27,0%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten 6 Patienten von 37 Patienten (16,2%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

4.3.2.3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogen – 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 4-125: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Für die Patienten wurde die CFQ-R-Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren verwendet. 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, Rollenfunktion^a, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung^a) und</p> <p>Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome, Gewichtsprobleme^a).</p> <p>Die spezifischen Fragen zu den Domänen werden dazu auf einer Skala von 1 bis 4 gewertet und anschließend entsprechend skaliert, so dass für jede Domäne ein Wert von 0 bis 100 erreichbar ist. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. einer geringeren Symptomatik.</p> <p>Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen zur Lebensqualität für die CFQ-R Kinder-Version und die Eltern-Version dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • körperliches Wohlbefinden [Kinder-Version und Eltern-Version] • Vitalität [Eltern-Version] • Gefühlslage [Kinder-Version und Eltern-Version] • soziale Einschränkungen [Kinder-Version] • Rollenfunktion [Eltern-Version] • Körperbild [Kinder-Version und Eltern-Version] • Essstörungen [Kinder-Version und Eltern-Version] • Therapiebelastung [Kinder-Version und Eltern-Version] • subjektive Gesundheitseinschätzung [Eltern-Version] <p>Responderanalyse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R</p> <p>Zusätzlich zu der absoluten Veränderung wird für jede der oben genannten Domänen der Lebensqualität des CFQ-R eine Responderanalyse mit einem Schwellenwert von 15 Punkten dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Analyse der absoluten Veränderung erfolgte mittels der MMRM-Methode: Visite als fester Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline-Score der jeweiligen Domäne des CFQ-R [Kinder- bzw. Eltern-Version]. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Die Veränderung über 24 Wochen ist definiert als das arithmetische Mittel aller Veränderungen des CFQ-R in der jeweiligen Domäne von Baseline bis Woche 24. Zudem wird die Veränderung über 24 Wochen grafisch dargestellt.</p> <p>Für die Responderanalysen werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Respondern dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.</p>
VX19-445-107	In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R und Responderanalyse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R nicht berichtet. Eine Darstellung entfällt daher.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die einarmige Studie VX18-445-106 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

Die Rücklaufquoten für die absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R sind in Tabelle 4-126 dargestellt.

Tabelle 4-126: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 12 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
Patienten mit F508del/MF-Mutation							
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	21 (56,8)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 12 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	22 (59,5)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	22 (59,5)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	21 (56,8)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	22 (59,5)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	21 (56,8)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	22 (59,5)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	21 (56,8)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	22 (59,5)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	21 (56,8)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	33 (89,2)	31 (83,8)	24 (64,9)	22 (59,5)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 12 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	21 (56,8)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	22 (59,5)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]	37	37 (100)	36 (97,3)	34 (91,9)	31 (83,8)	24 (64,9)	22 (59,5)
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.</p> <p>n gibt jeweils die Anzahl an Patienten mit nicht fehlenden Werten zu der jeweiligen Visite an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patienten (N).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.1.8.1, Table 2.2.1.11.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>							

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 4-127: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	83,93±16,66	21	86,51±15,57	21	1,85±12,83	37	3,55±1,42 [0,64; 6,45]; p=0,0184
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	88,96±15,22	22	94,13±8,50	22	5,87±18,53	37	5,45±0,99 [3,39; 7,51]; p<0,0001
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	76,04±12,22	22	75,15±10,73	22	1,52±10,48	37	0,98±1,42 [-1,92; 3,88]; p=0,4969
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	79,78±13,51	21	79,76±15,99	21	-3,26±19,74	37	0,79±1,87 [-3,03; 4,61]; p=0,6762
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	86,85±9,75	22	82,95±12,28	22	-2,50±14,40	37	0,38±1,38 [-2,42; 3,18]; p=0,7844
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	70,40±15,52	21	62,68±21,16	21	-6,25±23,55	37	1,32±2,10 [-2,95; 5,59]; p=0,5344
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	80,41±20,43	22	83,59±20,93	22	2,90±18,73	37	3,52±1,69 [0,07; 6,96]; p=0,0456

Studie VX18-445-106 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	87,39±19,10	21	91,01±14,32	21	7,94±18,97	37	3,68±1,65 [0,32; 7,05]; p=0,0331
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	81,38±23,72	22	77,78±24,49	22	1,52±27,71	37	2,04±1,92 [-1,87; 5,94]; p=0,2967
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	82,58±21,36	21	88,36±17,38	21	6,88±18,42	37	3,69±1,83 [-0,03; 7,42]; p=0,0517
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	80,63±20,98	22	78,79±25,29	22	0,76±24,39	37	3,22±2,55 [-1,97; 8,42]; p=0,2159
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	77,48±20,87	21	75,13±24,82	21	-1,06±27,87	37	1,46±2,92 [-4,47; 7,39]; p=0,6197
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	59,61±26,60	22	62,63±26,46	22	5,05±18,38	37	3,98±2,63 [-1,36; 9,31]; p=0,1394
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	37	79,58±16,25	22	87,37±12,02	22	8,08±13,79	37	3,40±1,54 [0,26; 6,54]; p=0,0345
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.</p> <p>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.1.8.2 und Table 2.2.1.11.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>								

Die mittleren Punktzahlen in den CFQ-R-Domänen zur Lebensqualität lagen zu Baseline in einem Bereich von 59,61 Punkten (SD: 26,60) in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version] und 88,96 Punkten (SD: 15,22) in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]. Auch nach der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bildeten dieselben Domänen mit 62,63 Punkten (SD: 26,46) bzw. 94,13 Punkten (SD: 8,50) die Unter- bzw. Obergrenze des Bereichs. Die mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 24 zeigt teilweise einen Anstieg und teilweise eine Reduktion der mittleren Punktzahlen. Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zeigt in allen betrachteten Domänen eine Verbesserung der Punktwerte zwischen Baseline und Woche 24, wobei die Veränderung bei 5 der 14 betrachteten Domänen statistisch signifikant ist (Domänen „körperliches Wohlbefinden“ [Kinder-Version]; „körperliches Wohlbefinden“ [Eltern-Version]; „Rollenfunktion“ [Eltern-Version]; „Körperbild“ [Kinder-Version]; „subjektive Gesundheitseinschätzung“ [Eltern-Version]). Die größte Veränderung wird in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version] beobachtet, sie beträgt 5,45 ([95%-KI]: [3,39; 7,51]; $p < 0,0001$).

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

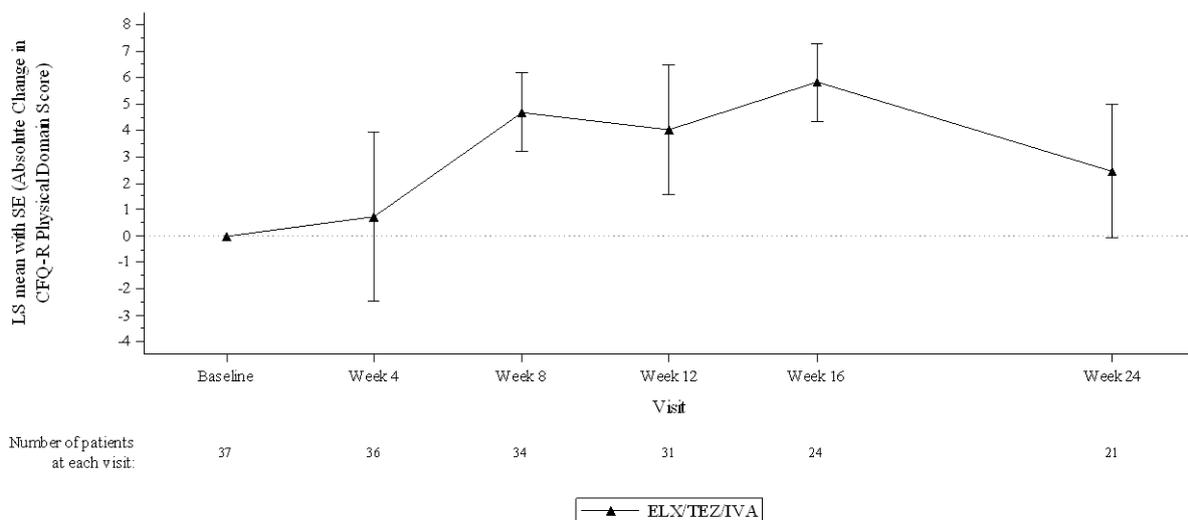


Abbildung 4-36: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

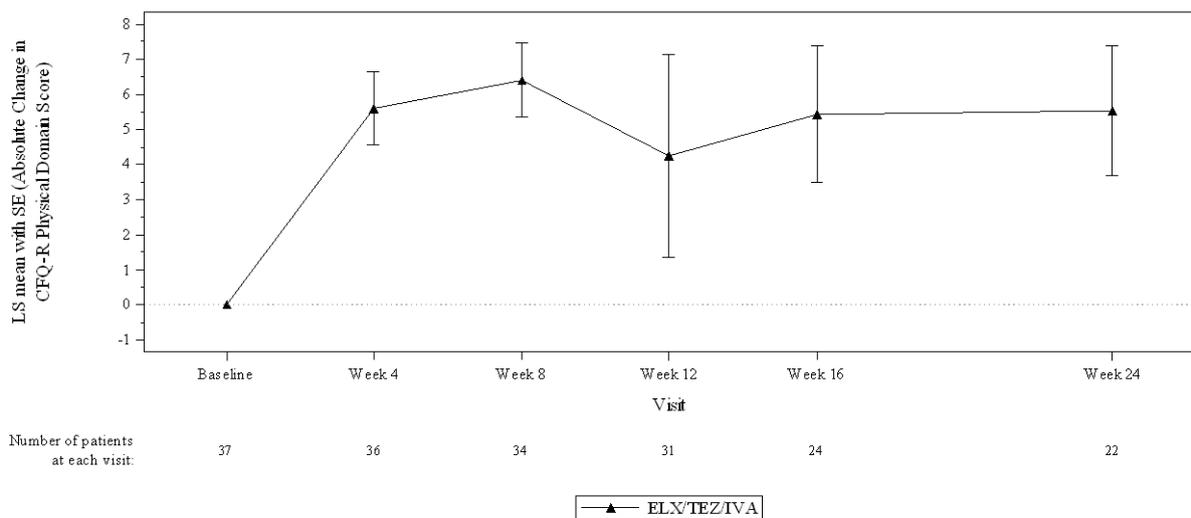


Abbildung 4-37: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

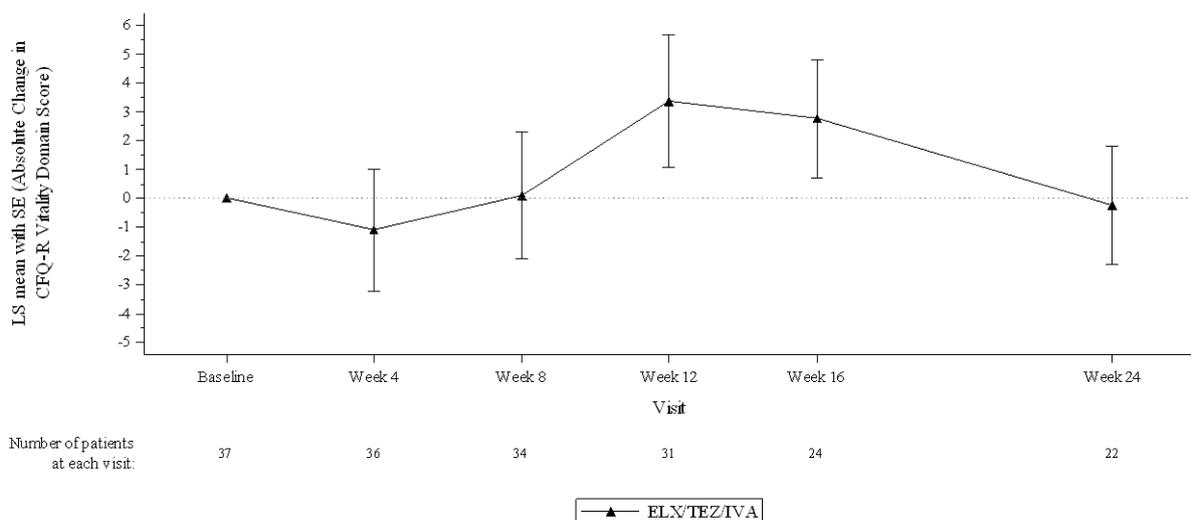


Abbildung 4-38: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

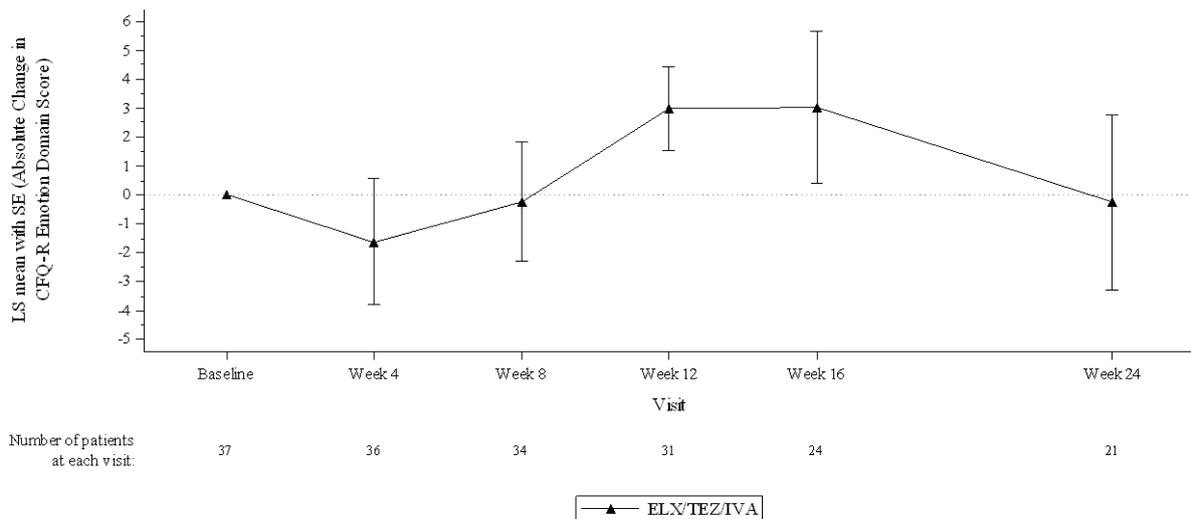


Abbildung 4-39: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

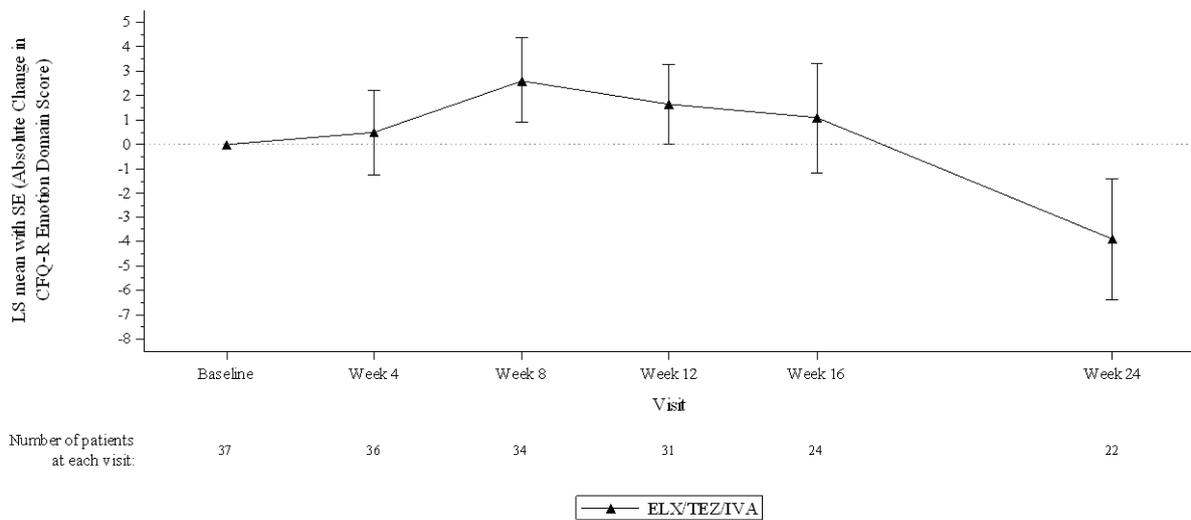


Abbildung 4-40: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

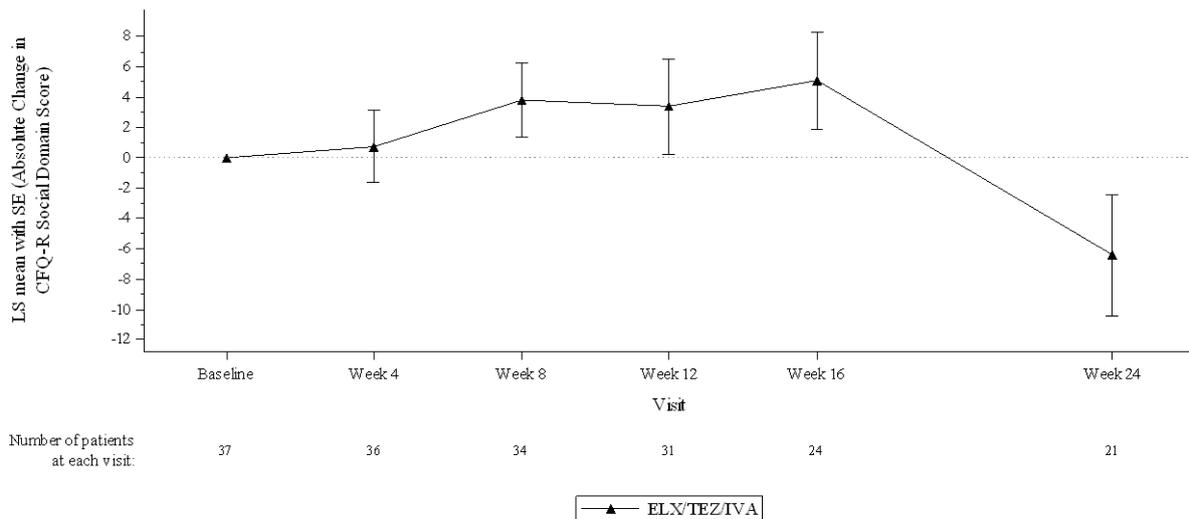


Abbildung 4-41: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

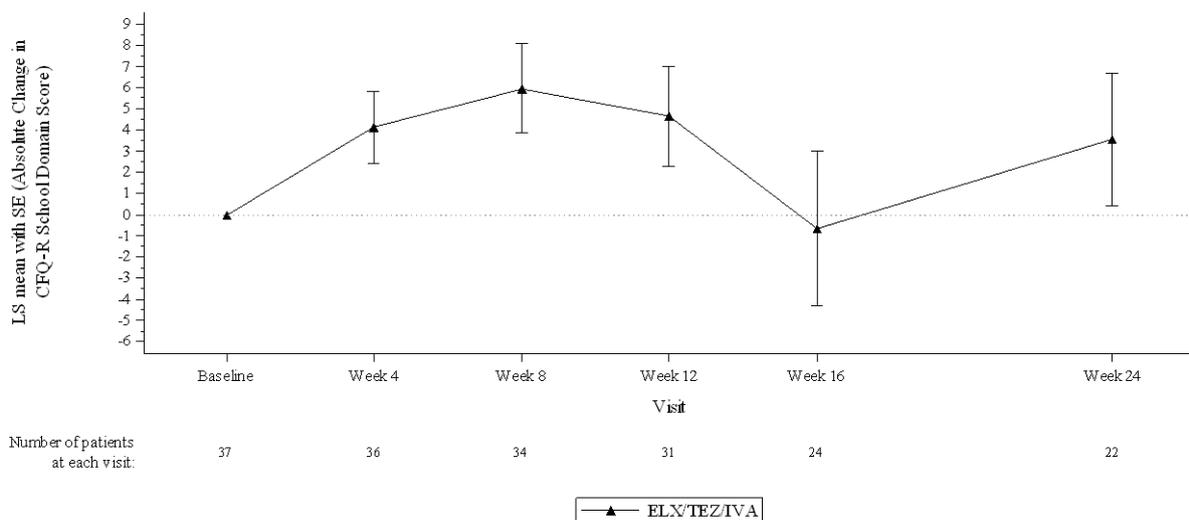


Abbildung 4-42: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

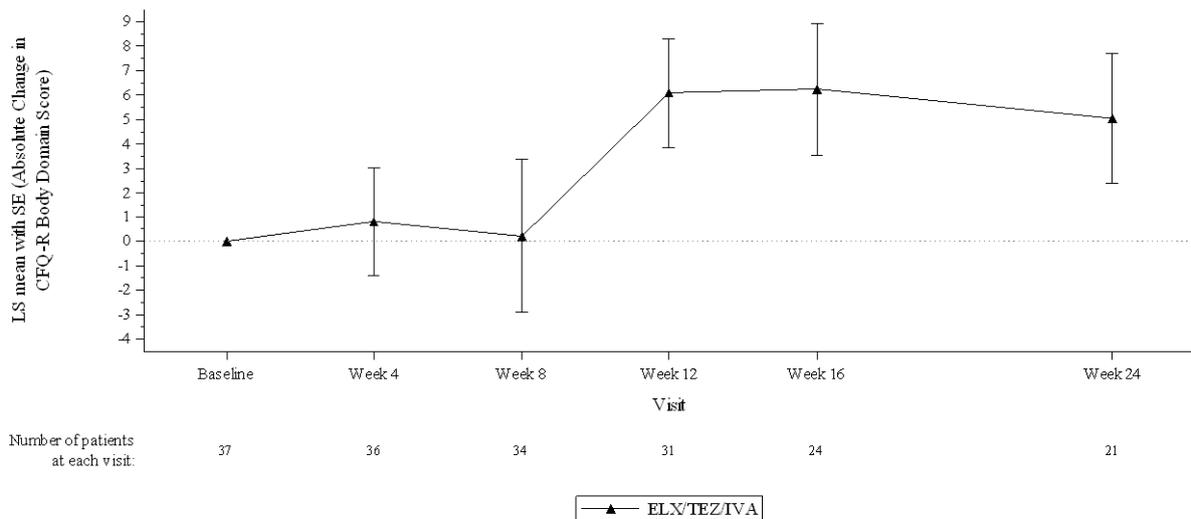


Abbildung 4-43: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

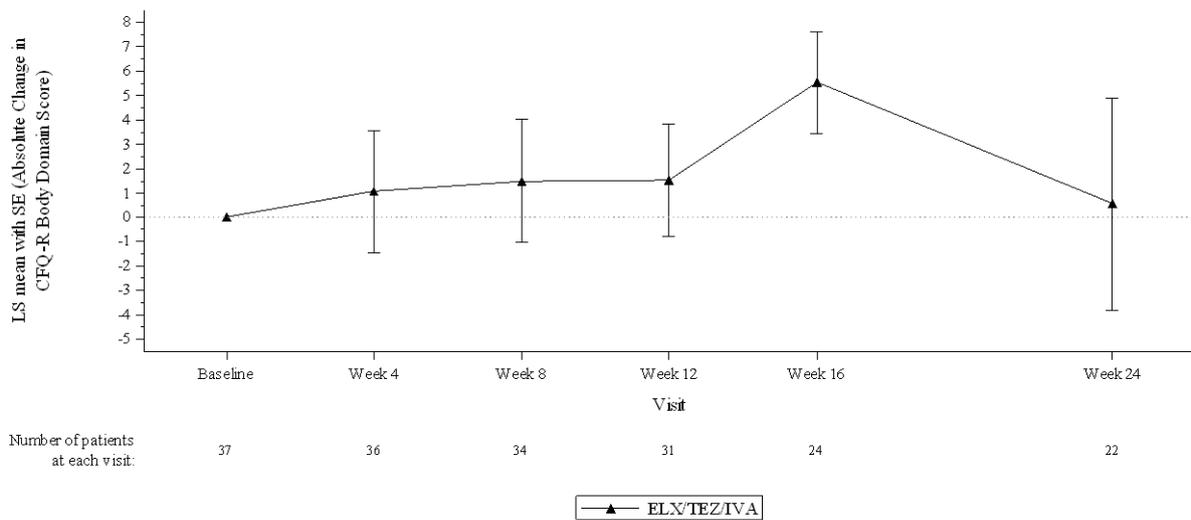


Abbildung 4-44: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

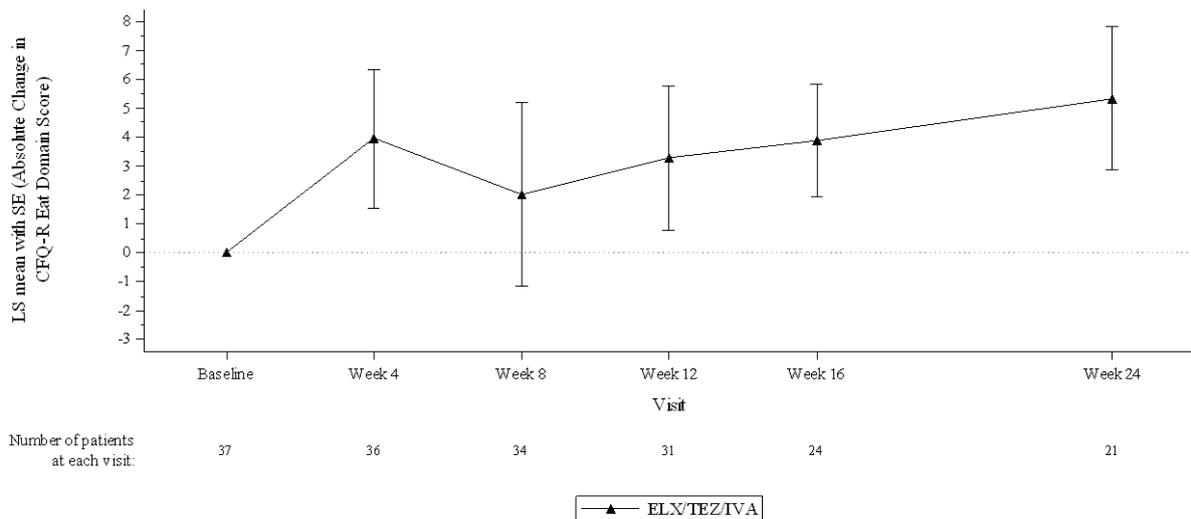


Abbildung 4-45: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörung“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

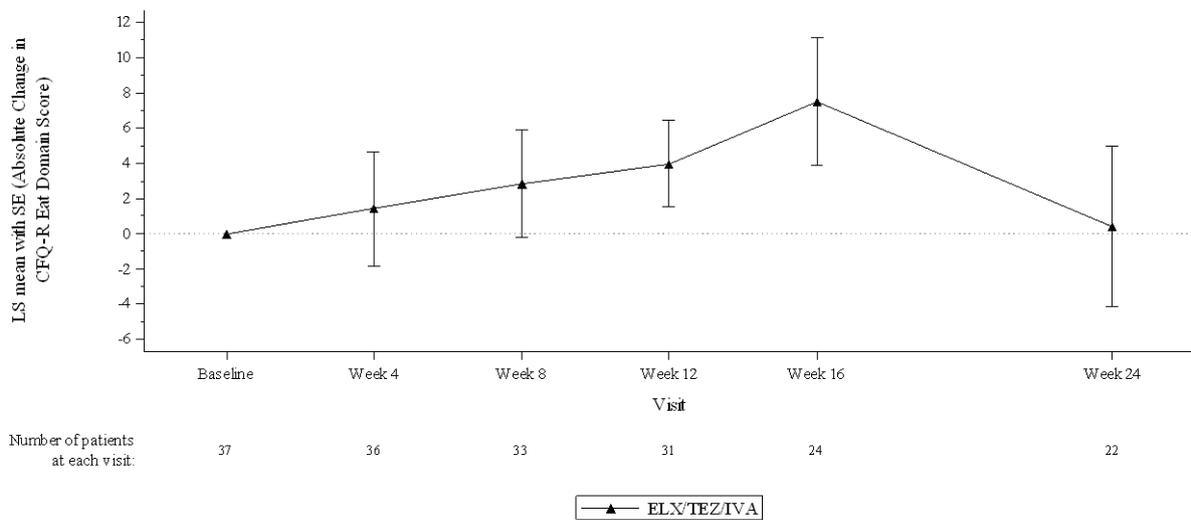


Abbildung 4-46: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörung“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

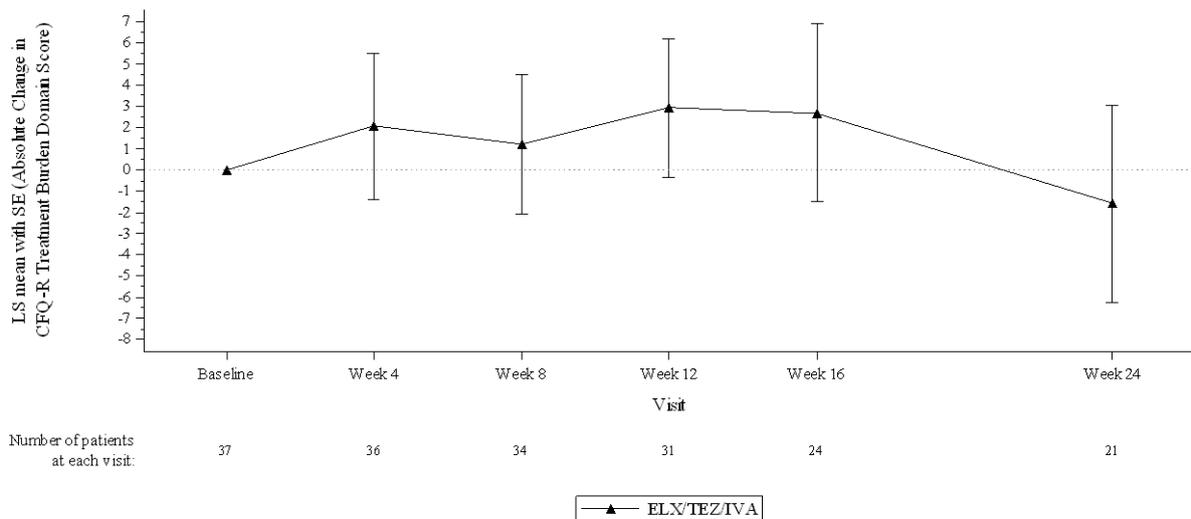


Abbildung 4-47: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

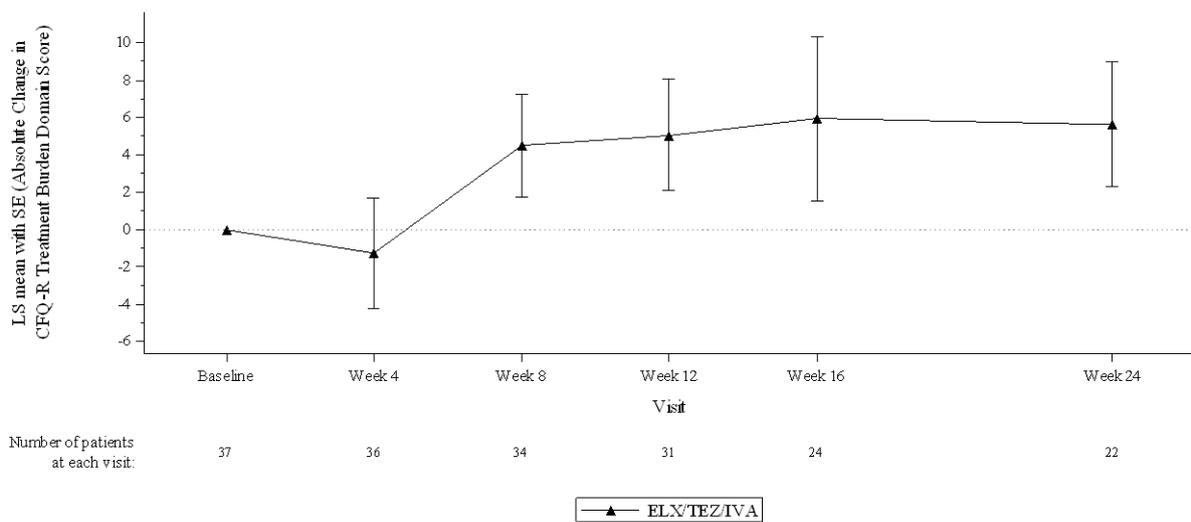


Abbildung 4-48: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

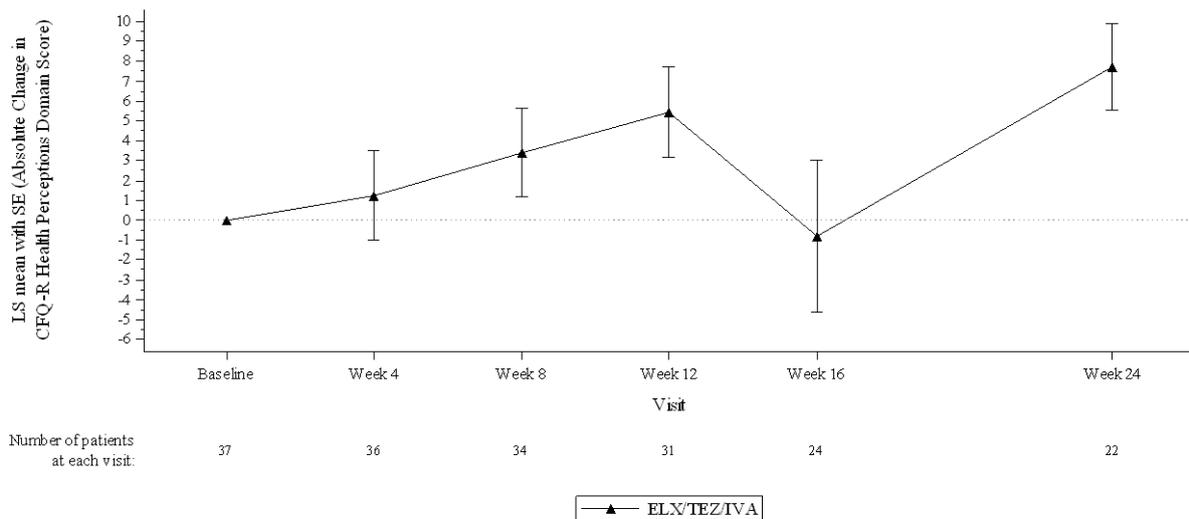


Abbildung 4-49: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 2.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Responderanalyse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	n (%)	N
Patienten mit F508del/MF-Mutation		
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	6 (16,2)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	6 (16,2)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	2 (5,4)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	4 (10,8)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	3 (8,1)	37

Studie VX18-445-106 (Teil B)	n (%)	N
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	6 (16,2)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	8 (21,6)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	5 (13,5)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	8 (21,6)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	5 (13,5)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	9 (24,3)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	6 (16,2)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	8 (21,6)	37
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	10 (27,0)	37
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: Table 2.2.1.10 und Table 2.2.1.13 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]		

In der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 6 Patienten von 37 Patienten (16,2%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten 6 Patienten von 37 Patienten (16,2%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „Vitalität“ im CFQ-R [Eltern-Version] zeigten 2 Patienten von 37 Patienten (5,4%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „Gefühlslage“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 4 Patienten von 37 Patienten (10,8%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten 3 Patienten von 37 Patienten (8,1%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „soziale Einschränkungen“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 6 Patienten von 37 Patienten (16,2%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „Rollenfunktion“ im CFQ-R [Eltern-Version] zeigten 8 Patienten von 37 Patienten (21,6%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „Körperbild“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 5 Patienten von 37 Patienten (13,5%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten 8 Patienten von 37 Patienten (21,6%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „Essstörungen“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 5 Patienten von 37 Patienten (13,5%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten 9 Patienten von 37 Patienten (24,3%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „Therapiebelastung“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 6 Patienten von 37 Patienten (16,2%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten 8 Patienten von 37 Patienten (21,6%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ im CFQ-R [Eltern-Version] zeigten 10 Patienten von 37 Patienten (27,0%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

4.3.2.3.3.8 Mortalität: Anzahl der Todesfälle – 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 4-129: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	<p>Anzahl der Todesfälle</p> <p>Anteil der Patienten, für die innerhalb der Behandlungsphase ein UE gemeldet wurde, das den Tod des Studienteilnehmers verursachte.</p> <p>Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.</p>
VX19-445-107	<p>In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) erhoben.</p> <p>Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation) für die Studie VX18-445-106 (Teil B) und die Verlängerungsstudie VX19-445-107.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 24 für die Studie VX18-445-106 (Teil B) bzw. für Verlängerungsstudie die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis von Woche 24 bis Woche 48.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set für die Studie VX18-445-106 (Teil B) bzw. auf dem OLE Safety Set für die Verlängerungsstudie VX19-445-107.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die einarmigen Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei 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 4-130: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	n (%)	N
Patienten mit F508del/MF-Mutation		
Anzahl der Todesfälle		
IVA/TEZ/ELX	0 (0,0)	37
Umfasst Behandlungs-/Studienabbruch aufgrund von Tod und UE, die zum Tod führen. MedDRA Version 23.0 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.3.1.8 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]		

Es sind keine Todesfälle während der Studiendauer aufgetreten.

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 für Studie VX18-445-106 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

VX19-445-107	VX18-445-106 (Teil B)		VX19-445-107	
	n (%)	N	n (%)	N
Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation				
Anzahl der Todesfälle				
IVA/TEZ/ELX	0 (0,0)	66	0 (0,0)	64
Zeitpunkt OLE Woche 24 wurden die Patienten für 48 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX18-445-106 [Teil B] und 24 Wochen in der Studie VX19-445-107). MedDRA Version 23.1 Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 14.3.1.1 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]				

Während der Verlängerungsphase sind ebenfalls keine Todesfälle aufgetreten.

4.3.2.3.3.9 Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – 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 4-132: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	<p>Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten</p> <p>Es werden folgende Gesamtraten der UE, die während der Behandlung auftraten, betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit UE • Anzahl der Patienten mit SUE • Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4) • Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten <p>Dargestellt ist jeweils die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE, das nicht zum Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose zählt und bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat.</p> <p>Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustands oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustands während der Studie, der nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 23.0 zusammengefasst.</p> <p>Ein SUE war allgemein definiert als ein UE, bei welchem mindestens einer der folgenden Gründe zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme oder 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) <p>Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht dem Schweregrad „schwer“ bzw. „potenziell lebensbedrohlich“.</p> <p>Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.</p>
VX19-445-107	<p>In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) erhoben mit der Ausnahme, dass UE, die zum Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose zählen, nicht aus der Analyse ausgeschlossen wurden.</p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 23.1 zusammengefasst.</p>

Studie	Operationalisierung
	Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation) für die Studie VX18-445-106 (Teil B) und die Verlängerungsstudie VX19-445-107. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 24 für die Studie VX18-445-106 (Teil B) bzw. für Verlängerungsstudie die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis von Woche 24 bis Woche 48. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set für die Studie VX18-445-106 (Teil B) bzw. auf dem OLE Safety Set für die Verlängerungsstudie VX19-445-107.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die einarmigen Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei 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 4-133: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	n (%)	N
Patienten mit F508del/MF-Mutation		
Anzahl der Patienten mit UE		
IVA/TEZ/ELX	36 (97,3)	37
Anzahl der Patienten mit SUE		
IVA/TEZ/ELX	1 (2,7)	37
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)		
IVA/TEZ/ELX	0 (0)	37

Studie VX18-445-106 (Teil B)	n (%)	N
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten		
IVA/TEZ/ELX	1 (2,7)	37
UE exklusive des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose MedDRA Version 23.0. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.3.1.1, Table 2.3.1.2, Table 2.3.1.3 und Table 2.3.1.4 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]		

Ein Großteil der Patienten (36 von 37 Patienten; 97,3%) wies mindestens ein UE auf. Ein Patient von 37 Patienten (2,7%) wies mindestens ein SUE auf. Der Patient wies folgende PT auf, die als SUE eingestuft wurden: Infektion mit Metapneumovirus, Pneumonie und Rhinovirusinfektion [54]. Kein Patient wies ein schweres UE (Grad 3 oder 4) auf und 1 Patient von 37 Patienten (2,7%) wies UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Das zum Therapieabbruch führende PT war erythematöser Hautausschlag [54].

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 für Studie VX18-445-106 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

VX19-445-107	VX18-445-106 (Teil B)		VX19-445-107	
	n (%)	N	n (%)	N
Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation				
Anzahl der Patienten mit UE				
IVA/TEZ/ELX	65 (98,5)	66	51 (79,7)	64
Anzahl der Patienten mit SUE				
IVA/TEZ/ELX	1 (1,5)	66	2 (3,1)	64
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)				
IVA/TEZ/ELX	1 (1,5)	66	0	64

VX19-445-107	VX18-445-106 (Teil B)		VX19-445-107	
	n (%)	N	n (%)	N
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten				
IVA/TEZ/ELX	1 (1,5)	66	0	64
<p>Zeitpunkt OLE Woche 24 wurden die Patienten für 48 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX18-445-106 [Teil B] und 24 Wochen in der Studie VX19-445-107).</p> <p>MedDRA Version 23.1</p> <p>Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 14.3.1.1 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]</p>				

Während der Verlängerungsphase wies ein Großteil der Patienten (51 von 64 Patienten; 79,7%) mindestens ein UE auf. Zwei Patienten von 64 Patienten (3,1%) wiesen mindestens ein SUE auf. Kein Patient wies ein schweres UE (Grad 3 oder 4) oder ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte.

4.3.2.3.3.10 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – 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 4-135: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	<p>Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT</p> <p>Anzahl der Patienten, mit häufigen</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC und PT, • SUE nach SOC und PT, • schweren UE (Grad 3 oder 4) nach SOC und PT <p>bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode).</p> <p>Die Anzahl der UE pro SOC und PT werden berichtet für</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten beobachtet wurden, ODER UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind. • schwere UE vom Grad 3 oder 4, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden, ODER schwere UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind. • SUE, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden, ODER SUE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind. <p>Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set. Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach SOC und PT getrennt nach maximalem Schweregrad sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT, ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.</p>
VX19-445-107	<p>In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) erhoben.</p> <p>Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation) für die Studie VX18-445-106 (Teil B) und die Verlängerungsstudie VX19-445-107.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 24 für die Studie VX18-445-106 (Teil B) bzw. während der Verlängerungsstudie von Woche 24 bis Woche 48. Die Auswahl der häufigen UE beruht auf der Häufigkeit des Auftretens der UE in der Verlängerungsstudie VX19-445-107.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set für die Studie VX18-445-106 (Teil B) bzw. auf dem OLE Safety Set für die Verlängerungsstudie VX19-445-107.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die einarmigen Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei 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 4-136: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	n (%)	N
Patienten mit F508del/MF-Mutation		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	11 (29,7)	37
Fieber	7 (18,9)	37
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	27 (73,0)	37
Husten	13 (35,1)	37
Nasenverstopfung	7 (18,9)	37
Schmerzen im Oropharynx	7 (18,9)	37
Husten mit Auswurf	4 (10,8)	37
Rhinorrhoe	4 (10,8)	37
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	9 (24,3)	37
Ausschlag	4 (10,8)	37
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	13 (35,1)	37
Diarrhö	6 (16,2)	37
Erbrechen	5 (13,5)	37

Studie VX18-445-106 (Teil B)	n (%)	N
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	6 (16,2)	37
Kopfschmerzen	6 (16,2)	37
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	18 (48,7)	37
Infektion der oberen Atemwege	8 (21,6)	37
Grippe	4 (10,8)	37
Untersuchungen		
Gesamte SOC	7 (18,9)	37
MedDRA Version 23.0. UE exklusive des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal mit dem maximalen Schweregrad in dieser Kategorie gezählt. SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 10% der Patienten beobachtet wurden ODER 2) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.3.1.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]		

Am häufigsten traten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. 73,0% der Patienten wiesen mindestens ein Ereignis in dieser SOC auf, wobei die häufigsten PT Husten (35,1%), Nasenverstopfung (18,9%), Schmerzen im Oropharynx (18,9%), Husten mit Auswurf (10,8%) und Rhinorrhoe (10,8%) waren.

Auch Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten häufig auf. 48,7% der Patienten wiesen mindestens ein Ereignis in dieser SOC auf, wobei die häufigsten PT Infektion der oberen Atemwege (21,6%) und Grippe (10,8%) waren.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 35,1% der Patienten auf, wobei die häufigsten PT Diarrhö (16,2%) und Erbrechen (13,5%) waren.

Weitere häufige UE traten in den folgenden SOC auf: allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (29,7%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (24,3%), Untersuchungen (18,9%) und Erkrankungen des Nervensystems (16,2%).

Es traten keine SUE und keine schweren UE (Grad 3 oder 4) auf, welche die Häufigkeitskriterien erfüllen. Daher entfällt die tabellarische Darstellung.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 für Studie VX18-445-106 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

VX19-445-107	VX18-445-106 (Teil B)		VX19-445-107	
	n (%)	N	n (%)	N
Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Gesamte SOC	48 (72,7)	66	12 (18,8)	64
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gesamte SOC	27 (40,9)	66	15 (23,4)	64
Erbrechen	7 (10,6)	66	7 (10,9)	64
Erkrankungen des Nervensystems				
Gesamte SOC	16 (24,2)	66	8 (12,5)	64
Kopfschmerzen	16 (24,2)	66	7 (10,9)	64
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gesamte SOC	34 (51,5)	66	27 (42,2)	64
Infektion der oberen Atemwege	11 (16,7)	66	9 (14,1)	64
Untersuchungen				
Gesamte SOC	16 (24,2)	66	17 (26,6)	64
Zeitpunkt OLE Woche 24 wurden die Patienten für 48 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX18-445-106 [Teil B] und 24 Wochen in der Studie VX19-445-107).				
MedDRA Version 23.1				
Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: Table 14.3.1.2 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]				

In der Verlängerungsstudie traten am häufigsten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. 42,2% der Patienten wiesen während der Verlängerungsstudie mindestens ein Ereignis in dieser SOC auf, wobei das häufigste PT Infektionen der oberen Atemwege (14,1%) war.

Auch Ereignisse der SOC Untersuchungen traten häufig auf. 26,6% der Patienten wiesen mindestens ein Ereignis in dieser SOC während der Verlängerungsstudie auf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 23,4% der Patienten auf, wobei der häufigste PT Erbrechen (10,9%) war.

Weitere häufige UE waren die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (18,8%) und die SOC Erkrankungen des Nervensystems (12,5%) sowie das PT Kopfschmerzen (10,9%).

Es traten keine SUE und keine schweren UE (Grad 3 oder 4) auf, welche die Häufigkeitskriterien erfüllen. Daher entfällt die tabellarische Darstellung.

4.3.2.3.3.11 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – 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 4-138: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	<p>Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse</p> <p>Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis von besonderem Interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> • erhöhte Transaminasewerte, • Hautausschlag, • infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose, <p>das bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat.</p> <p>Die UE von besonderem Interesse wurden durch folgende Preferred Terms (gemäß MedDRA Version 23.0) kodiert:</p> <p><u>Erhöhte Transaminasewerte</u> Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Transaminases abnormal, Transaminases increased, Liver function test abnormal, Liver function test increased, Hypertransaminasaemia, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme increased</p> <p><u>Hautausschlag</u> Rash, Rash erythematous, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash maculovesicular, Rash vesicular, Rash pruritic, Rash follicular, Rash pustular, Nodular rash, Drug eruption, Fixed eruption, Urticaria, Urticaria papular, Urticaria vesiculosa, Urticarial dermatitis, Rash morbilliform, Rash papular, Rash papulosquamous, Rash rubelliform, Rash scarlatiniform, Drug hypersensitivity, Type IV hypersensitivity reaction, Dermatitis, Dermatitis atopic, Epidermolysis, Skin toxicity, Dermatitis allergic, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalised, Erythema multiforme, Exfoliative rash, Mucocutaneous rash, Acute generalised exanthematous pustulosis, Cutaneous vasculitis, Urticarial vasculitis, Dermatitis bullous, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Epidermal necrosis, Oculomucocutaneous syndrome, Skin exfoliation, Skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, Perioral dermatitis, Vasculitic rash, Immune-mediated dermatitis, Penile rash, SJS-TEN overlap, Erythrodermic atopic dermatitis, Scrotal rash</p> <p><u>Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose</u> Infective pulmonary exacerbation of CF</p> <p>Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set. Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.</p>
VX19-445-107	<p>In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. Die UE von besonderem Interesse wurden durch MedDRA Version 23.1 kodiert.</p> <p>Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation) für die Studie VX18-445-106 (Teil B) und die Verlängerungsstudie VX19-445-107.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 24 für die Studie VX18-445-106 (Teil B) bzw. während der Verlängerungsstudie</p>

Studie	Operationalisierung
	von Woche 24 bis Woche 48. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set für die Studie VX18-445-106 (Teil B) bzw. auf dem OLE Safety Set für die Verlängerungsstudie VX19-445-107.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 für die einarmigen Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei 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 4-139: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	n (%)	N
Patienten mit F508del/MF-Mutation		
Erhöhte Transaminasewerte		
IVA/TEZ/ELX	2 (5,4)	37
Hautausschlag		
IVA/TEZ/ELX	8 (21,6)	37
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose		
IVA/TEZ/ELX	3 (8,1)	37
MedDRA Version 23.0. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.3.1.5, Table 2.3.1.6 und Table 2.3.1.7 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]		

Erhöhte Transaminasewerte wiesen 2 von 37 Patienten (5,4%) auf. Kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer.

Hautausschlag wiesen 8 von 37 Patienten (21,6%) auf. Kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer.

3 Patienten von 37 Patienten (8,1%) wiesen eine infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose auf. Kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer [54].

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse bis Woche 24 für Studie VX18-445-106 [Teil B] bzw. während der Verlängerungsstudie bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set bzw. OLE Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

VX19-445-107	VX18-445-106 (Teil B)		VX19-445-107	
	n (%)	N	n (%)	N
Patienten mit F508del/MF-Mutation oder Patienten mit hF508del-Mutation				
Erhöhte Transaminasewerte				
IVA/TEZ/ELX	7 (10,6)	66	5 (7,8)	64
Hautausschlag				
IVA/TEZ/ELX	16 (24,2)	66	2 (3,1)	64
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose				
IVA/TEZ/ELX	3 (4,5)	66	1 (1,6)	64
Zeitpunkt OLE Woche 24 wurden die Patienten für 48 Wochen behandelt (24 Wochen in der Studie VX18-445-106 [Teil B] und 24 Wochen in der Studie VX19-445-107).				
MedDRA Version 23.1				
Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: Table 14.3.2.8.1, Table 14.3.2.8.2 und Table 14.3.1.2 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [110]				

Während der Verlängerungsstudie wiesen 5 von 64 Patienten (7,8%) erhöhte Transaminasewerte auf. Kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer.

Hautausschlag wiesen während der Verlängerungsstudie 2 von 64 Patienten (3,1%) auf. Kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer.

1 Patienten von 64 Patienten (1,6%) wies eine infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose auf.

4.3.2.3.3.12 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.11.***

Folgende Subgruppenanalysen wurden für die Studie VX18-445-106 (Teil B) durchgeführt:

- FEV₁% zu Baseline ($\leq 90\%$, $>90\%$)
- Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥ 30 kg)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])
- LCI_{2,5} zu Baseline (<10 , ≥ 10)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)

Die Subgruppenanalysen wurden nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen für die Dossiererstellung durchgeführt. Die Wahl der Trennpunkte für quantitative Merkmale wurde in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Subgruppenergebnisse werden in diesem Dossier dargestellt, falls für den jeweiligen Subgruppenfaktor ein statistisch signifikanter Effekt ($p < 0,05$) vorlag. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den Zusatzanalysen der Studie VX18-445-106 (Teil B) enthalten [111] sowie gesondert in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern nicht jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Berechnung der Subgruppenergebnisse verzichtet. Dies entspricht den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers [9].

Tabelle 4-141 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	FEV ₁ % zu Baseline	Körpergewicht zu Baseline	Geschlecht	Geografische Region	LCI _{2,5} zu Baseline	Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening
Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5}						
VX18-445-106 (Teil B)	○	○	○	○	○	○
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)						
VX18-445-106 (Teil B)	○	○	○	○	○	○
Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter						
VX18-445-106 (Teil B)	○	○	○	○	○	○
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration						
VX18-445-106 (Teil B)	○	○	○	○	○	○
Morbidität: pulmonale Exazerbationen						
VX18-445-106 (Teil B)	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens						
VX18-445-106 (Teil B)	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens						
VX18-445-106 (Teil B)	○	○	○	○	○	○
Mortalität: Anzahl der Todesfälle						
VX18-445-106 (Teil B)	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten						
VX18-445-106 (Teil B)	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT						
VX18-445-106 (Teil B)	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a

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

Endpunkt Studie	FEV ₁ % zu Baseline	Körpergewicht zu Baseline	Geschlecht	Geografische Region	LCI _{2,5} zu Baseline	Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse						
VX18-445-106 (Teil B)	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Subgruppenanalysen für häufige UE nach SOC und PT werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) Die entsprechende Analyse wurde für die Gesamtpopulation durchgeführt, 2) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 3) mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.2.3.3.12.1 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-142: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,5905
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,4180
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,2852
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,0009
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,5235
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben.</p> <p>p-Werte stammen aus einem MMRM mit Visite als festem Effekt und Baseline-LCI_{2,5} als Kovariable.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.2.7.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Für den Endpunkt absolute Veränderung des LCI_{2,5} zeigte sich ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe geografische Region. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-143: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppen- faktor	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung des LCI_{2,5}								
Geografische Region (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0009)								
Nordamerika	20	9,28±1,83	8	8,45±2,04	8	-0,79±0,77	19	-1,29±0,23 [-1,79; -0,79]; p<0,0001
Europa (inkl. Australien)	8	9,46±1,94	6	7,35±0,52	5	-1,90±1,92	8	-1,63±0,40 [-2,59; -0,67]; p=0,0054
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie. MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.2.2.7.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]								

In der Subgruppe Geografische Region lag der mittlere LCI_{2,5}-Wert zu Baseline bei Patienten aus Nordamerika leicht unter dem der Patienten aus Europa (inkl. Australien) (9,28 [SD: 1,83] vs. 9,46 [SD: 1,94]). Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ist in beiden Gruppen statistisch signifikant, wobei die Verminderung bei Patienten aus Europa (inkl. Australien) mit einem Wert von 1,63 ([95%-KI]: [-2,59; -0,67]; p=0,0054) deutlicher ausfällt als bei Patienten aus Nordamerika mit 1,29 ([95%-KI]: [-1,79; -0,79]; p<0,0001).

4.3.2.3.3.12.2 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-144: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,0061
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,0155
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,0724
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,5409
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,0219
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben. p-Werte stammen aus einem MMRM mit Visite als festem Effekt und Baseline-FEV₁% als Kovariable. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.2.2.1.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zeigte sich ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe FEV₁% zu Baseline, Körpergewicht zu Baseline und Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-145: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppen- faktor	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)								
<i>FEV₁% zu Baseline (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0061)</i>								
≤90%	20	77,81±12,80	4	95,01±5,03	4	10,81±4,81	18	13,75±2,24 [9,04; 18,46]; p<0,0001
>90%	17	103,82± 10,38	5	106,11±4,47	5	7,58±5,68	16	3,09±1,24 [0,53; 5,65]; p=0,0201
<i>Körpergewicht zu Baseline (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0155)</i>								
<30 kg	20	86,23±18,25	7	99,01±6,13	7	8,28±5,40	17	5,98±1,65 [2,45; 9,51]; p=0,0026
≥30 kg	17	93,91±16,17	2	108,77±7,49	2	11,60±5,40	17	13,54±2,10 [9,20; 17,88]; p<0,0001
<i>Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0219)</i>								
Positiv	15	85,77±20,21	3	99,67±7,44	3	6,40±5,75	13	4,88±2,66 [-0,97; 10,73]; p=0,0937
Negativ	22	92,48±15,33	6	101,93±7,86	6	10,32±4,99	21	11,84±1,56 [8,65; 15,04]; p<0,0001
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie.</p> <p>MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.2.1.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>								

In der Subgruppe FEV₁% zu Baseline lag der mittlere FEV₁% zu Baseline für Patienten mit einem FEV₁% von ≤90% bei 77,81% (SD: 12,80) und für Patienten mit einem FEV₁% von >90% bei 103,82% (SD: 10,38). Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Änderung

zwischen Baseline und Woche 24 ist in beiden Gruppen statistisch signifikant, wobei die Verbesserung bei Patienten mit einem FEV₁% von $\leq 90\%$ mit 13,75 Prozentpunkten ([95%-KI]: [9,04; 18,46]; $p < 0,0001$) deutlicher ausfällt als bei Patienten mit einem FEV₁% von $> 90\%$ mit 3,09 Prozentpunkten ([95%-KI]: [0,53; 5,65]; $p = 0,0201$).

In der Subgruppe Körpergewicht zu Baseline lag der mittlere FEV₁% zu Baseline für Patienten mit einem Körpergewicht von < 30 kg unter dem der Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg (86,23% [SD: 18,25] vs. 93,91% [SD: 16,17]). Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ist in beiden Gruppen statistisch signifikant, wobei die Verbesserung bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg mit 13,54 Prozentpunkten ([95%-KI]: [9,20; 17,88]; $p < 0,0001$) deutlicher ausfällt als bei Patienten mit einem Körpergewicht zu Baseline von < 30 kg mit 5,98 Prozentpunkten ([95%-KI]: [2,45; 9,51]; $p = 0,0026$).

In der Subgruppe Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* lag der mittlere FEV₁% zu Baseline bei Patienten mit einer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion unter dem der Patienten ohne Infektion (85,77% [SD: 20,21] vs. 92,48% [SD: 15,33]). Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ist für nicht infizierte Patienten statistisch signifikant und fällt mit 11,84 Prozentpunkten ([95%-KI]: [8,65; 15,04]; $p < 0,0001$) deutlicher aus als für infizierte Patienten mit 4,88 Prozentpunkten ([95%-KI]: [-0,97; 10,73]; $p = 0,0937$).

4.3.2.3.3.12.3 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-146: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Absolute Veränderung des BMI	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,4418
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,0180
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3292
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,5352
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,5569
Absolute Veränderung des BMI z-Score	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,4340
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,2416
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3339
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,8747
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,9584
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben.</p> <p>p-Werte stammen aus einem MMRM mit Visite als festem Effekt und Baseline-BMI bzw. Baseline-BMI z-Score als Kovariable.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.2.2.1 und Table 2.2.2.3.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Für den Endpunkt absolute Veränderung des BMI zeigte sich ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe Körpergewicht zu Baseline. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-147: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppen- faktor	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zu Woche 24 (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung des BMI								
Körpergewicht zu Baseline (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0180)								
<30 kg	20	15,46±1,31	12	16,73±1,73	12	1,38±1,04	12	1,08±0,26 [0,53; 1,64]; p=0,0007
≥30 kg	17	17,72±1,44	8	18,47±1,06	8	0,73±0,43	8	1,07±0,20 [0,66; 1,49]; p<0,0001
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie. MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.2.2.2.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]								

In der Subgruppe Körpergewicht zu Baseline lag der mittlere BMI zu Baseline für Patienten mit einem Körpergewicht von <30 kg unter dem der Patienten mit einem Körpergewicht von ≥30 kg (15,46 kg/m² [SD: 1,31] vs. 17,72 kg/m² [SD: 1,44]). Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Änderung zu Woche 24 ist in beiden Gruppen statistisch signifikant, wobei die Zunahme vergleichbar ist (<30 kg: 1,08 kg/m² ([95%-KI]: [0,53; 1,64]; p=0,0007) vs. ≥30 kg: 1,07 kg/m² ([95%-KI]: [0,66; 1,49]; p<0,0001)).

Tabelle 4-148: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
FEV ₁ % zu Baseline (<90%, >90%)	0,5781
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,3854
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,5133
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,4266
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,8506
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben.</p> <p>p-Werte stammen aus einem MMRM mit Visite als festem Effekt und Baseline-Körpergewicht z-Score als Kovariable.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.2.5.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Subgruppenfaktoren zeigten. Teilweise wurden die Subgruppenanalysen nicht durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

Tabelle 4-149: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
FEV ₁ % zu Baseline (<90%, >90%)	0,5568
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,9351
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,5605
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,7450
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,0716
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben.</p> <p>p-Werte stammen aus einem MMRM mit Visite als festem Effekt und Baseline-Körpergröße z-Score als Kovariable.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.2.6.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Subgruppenfaktoren zeigten. Teilweise wurden die Subgruppenanalysen nicht durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

4.3.2.3.3.12.4 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-150: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
FEV ₁ % zu Baseline ($\leq 90\%$, $> 90\%$)	0,7074
Körpergewicht zu Baseline (< 30 kg, ≥ 30 kg)	0,8500
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,1216
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,7394
LCI _{2,5} zu Baseline (< 10 , ≥ 10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,3231
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben.</p> <p>p-Werte stammen aus einem MMRM mit Visite als festem Effekt und Baseline-Schweißchlorid-Konzentration als Kovariable.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.2.4.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Subgruppenfaktoren zeigten. Teilweise wurden die Subgruppenanalysen nicht durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

4.3.2.3.3.12.5 Subgruppenanalysen: Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-151: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	
FEV ₁ % zu Baseline (<90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	
FEV ₁ % zu Baseline (<90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	
FEV ₁ % zu Baseline (<90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben.</p> <p>Pulmonale Exazerbation (PEX): neue oder geänderte Antibiotikatherapie (intravenös, inhalativ oder oral) bei ≥ 4 sinopulmonalen Zeichen/Symptomen. Der PEX-Analysezeitraum umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur letzten Beurteilung der Wirksamkeit, die zu der Visite zu Woche 24 oder bis zum früheren Zeitpunkt zwischen Tag 169 und dem Ende der Studienteilnahme erhoben werden kann, wenn der Patient die Visite zu Woche 24 nicht wahrnimmt.</p> <p>p-Werte stammen aus einem negativ-binomial-Regressionsmodell mit der Anzahl an Ergebnissen als abhängige Variable, dem Subgruppenfaktor als festen Effekt und $\log(\text{PEX-Analysezeitraum}/336)$ als Offset-Parameter.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.2.14.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Subgruppenfaktoren zeigten bzw. die Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

4.3.2.3.3.12.6 Subgruppenanalysen: Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-152: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,9275
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,2549
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3938
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,0957
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,3285
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,1593
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,2043
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,0180
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,3385
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,3172
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben. p-Werte stammen aus einem MMRM mit Visite als festem Effekt und Baseline-Score der jeweiligen Domäne des CFQ-R [Kinder- bzw. Eltern-Version] als Kovariable. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.2.2.8.1 und Table 2.2.2.11.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigte sich ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe Geschlecht. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-153: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppen- faktor	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]								
<i>Geschlecht (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0180)</i>								
Männlich	15	81,48±15,53	6	94,44±7,03	6	12,04±15,48	15	4,11±3,15 [-2,65; 10,86]; p=0,2136
Weiblich	22	83,84±11,99	16	98,54±2,62	16	15,56±12,64	22	7,83±1,52 [4,66; 11,00]; p<0,0001
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie. MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.2.2.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]								

In der Subgruppe Geschlecht lag die mittlere Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version] zu Baseline für männliche Patienten leicht unter dem Wert der weiblichen Patienten (81,48 [SD: 15,53] vs. 83,84 [SD: 11,99]). Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ist bei den weiblichen Patienten statistisch signifikant um 7,83 Punkte ([95%-KI]: [4,66; 11,00]; p<0,0001) verbessert, bei den männlichen Patienten fällt die numerische Verbesserung mit 4,11 Punkten ([95%-KI]: [-2,65; 10,86]; p=0,2136) geringer aus.

Tabelle 4-154: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,0348
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,4312
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,4565
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,0539
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,9421
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,0348
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,9003
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,5490
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,7633
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,4565
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,0133
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben. p-Werte basieren auf einem Chi-Quadrat-Test.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.2.9.1, Table 2.2.2.10.1, Table 2.2.2.12.1, Table 2.2.2.13.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigte sich ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe FEV₁% zu Baseline. Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe FEV₁% zu Baseline. Auch für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigte sich ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe FEV₁% zu Baseline. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-155: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B)	n (%)	N
Endpunkt Subgruppen- faktor		
Patienten mit F508del/MF-Mutation		
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
<i>FEV₁% zu Baseline (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0348)</i>		
≤90%	14 (70,0)	20
>90%	6 (35,3)	17
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
<i>FEV₁% zu Baseline (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0348)</i>		
≤90%	14 (70,0)	20
>90%	6 (35,3)	17
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
<i>FEV₁% zu Baseline (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0133)</i>		
≤90%	10 (50,0)	20
>90%	2 (11,8)	17
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: Table 2.2.2.9.2, Table 2.2.2.10.2, Table 2.2.2.12.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]		

70% der Patienten mit einem FEV₁% ≤90% zu Baseline zeigten eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version und Eltern-Version], bei Patienten mit einem FEV₁% >90% zu Baseline waren es lediglich 35,3% der Patienten.

50% der Patienten mit einem FEV₁% ≤90% zu Baseline zeigten eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version], bei Patienten mit einem FEV₁% >90% zu Baseline waren es lediglich 11,8% der Patienten.

Tabelle 4-156: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline ($\leq 90\%$, $> 90\%$)	0,9149
Körpergewicht zu Baseline (< 30 kg, ≥ 30 kg)	0,9893
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,6972
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,4671
LCI _{2,5} zu Baseline (< 10 , ≥ 10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,9456
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline ($\leq 90\%$, $> 90\%$)	0,7437
Körpergewicht zu Baseline (< 30 kg, ≥ 30 kg)	0,4784
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,2762
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,4241
LCI _{2,5} zu Baseline (< 10 , ≥ 10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,9644
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline ($\leq 90\%$, $> 90\%$)	0,8059
Körpergewicht zu Baseline (< 30 kg, ≥ 30 kg)	0,5318
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3766
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,7298
LCI _{2,5} zu Baseline (< 10 , ≥ 10)	-

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,4819
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben. p-Werte stammen aus einem MMRM mit Visite als festem Effekt und Baseline-Score der jeweiligen Domäne des CFQ-R [Kinder- bzw. Eltern-Version] als Kovariable. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.2.2.8.1, Table 2.2.2.11.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Subgruppenfaktoren zeigten. Teilweise wurden die Subgruppenanalysen nicht durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

Tabelle 4-157: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität:

Responderanalyse der Domänen „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline ($\leq 90\%$, $> 90\%$)	-
Körpergewicht zu Baseline (< 30 kg, ≥ 30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,7423
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,6136
LCI _{2,5} zu Baseline (< 10 , ≥ 10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,7423

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben. p-Werte basieren auf einem Chi-Quadrat-Test. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.2.10.1, Table 2.2.2.13.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Subgruppenfaktoren zeigten. Teilweise wurden die Subgruppenanalysen nicht durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

4.3.2.3.3.12.7 Subgruppenanalysen: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-158: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (<=90%, >90%)	0,5165
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,4925
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,1598
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,0399
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,4047
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (<=90%, >90%)	0,9658
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,8535
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,9883
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,7899
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,8682
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (<=90%, >90%)	0,1604
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,2660
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,1715
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,9627
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,2190

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,7725
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,7281
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,9057
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,5589
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,9004
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,4151
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,7666
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3837
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,2626
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,9959
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,0906
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,3630
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3339
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,4127
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,6889
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,5132
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,7828
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,2856
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,9710
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,4081

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,7862
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,5355
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,1478
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,2744
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,1656
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,7462
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,5782
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,4840
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,6632
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,1652
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,1695
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,6189
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,5488
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,8757
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,2103
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,9952
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,6917
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,4278
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,7285
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,7748

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,1877
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,9037
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,0943
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,8668
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,5441
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,3551
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,3195
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,7555
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,2249
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,6404
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,5242
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,2895
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3083
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,6067
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,3137
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben.</p> <p>p-Werte stammen aus einem MMRM mit Visite als festem Effekt und Baseline-Score der jeweiligen Domäne des CFQ-R [Kinder- bzw. Eltern-Version] als Kovariable.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.2.8.1, Table 2.2.2.11.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigte sich ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe geografische Region. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-159: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppen- faktor	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit F508del/MF-Mutation								
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]								
<i>Geografische Region (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0399)</i>								
Nordamerika	27	87,65±16,83	15	87,41±16,86	15	0,37±13,84	27	2,45±1,60 [-0,83; 5,73]; p=0,1369
Europa (inkl. Australien)	10	73,89±11,73	6	84,26±12,87	6	5,56±9,94	10	5,71±6,25 [-8,96; 20,37]; p=0,3904
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie. MMRM: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.2.2.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]								

In der Subgruppe Geografische Region lag die mittlere Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version] zu Baseline bei Patienten aus Nordamerika deutlich über dem der Patienten aus Europa (inkl. Australien) (87,65 [SD: 16,83] vs. 73,89 [SD: 11,73]). Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 24 fällt die numerische Verbesserung für Patienten aus Europa (inkl. Australien) mit 5,71 Punkten ([95%-KI]: [-8,96; 20,37]; p=0,3904) deutlicher aus als für Patienten aus Nordamerika mit 2,45 Punkten ([95%-KI]: [-0,83; 5,73]; p=0,1369).

Tabelle 4-160: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität:
 Responderanalyse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R
 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Esstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Esstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben. p-Werte basieren auf einem Chi-Quadrat-Test.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.2.2.10.1, Table 2.2.2.13.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Subgruppenfaktoren zeigten bzw. die Subgruppenanalysen wurden nicht

durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

4.3.2.3.3.12.8 Subgruppenanalysen: Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-161: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
FEV ₁ % zu Baseline (<90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben. p-Werte basieren auf einem Chi-Quadrat-Test. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.3.2.8.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Subgruppenfaktoren zeigten bzw. die Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

4.3.2.3.3.12.9 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-162: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Anzahl der Patienten mit UE	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,3500
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,3500
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,2195
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,0957
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,2195
Anzahl der Patienten mit SUE	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	
FEV ₁ % zu Baseline ($\leq 90\%$, $>90\%$)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥ 30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10 , ≥ 10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben.</p> <p>p-Werte basieren auf einem Chi-Quadrat-Test. Wenn die Gesamtrate oder eine Rate auf SOC/PT-Ebene 100% beträgt, wird „NA“ angezeigt, da die Chi-Quadrat-Statistik in diesem Fall undefiniert ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.3.2.1.1, Table 2.3.2.2.1, Table 2.3.2.3.1, Table 2.3.2.4.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Subgruppenfaktoren zeigten. Teilweise wurden die Subgruppenanalysen nicht durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

4.3.2.3.3.12.10 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-163: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Gesamte SOC)	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	0,6587
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,0740
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,1423
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,2795
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,9675
Husten	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,2405
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamte SOC)	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3848
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	0,5218
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,6378

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Gesamte SOC)	
FEV ₁ % zu Baseline ($\leq 90\%$, $> 90\%$)	-
Körpergewicht zu Baseline (< 30 kg, ≥ 30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,1113
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (< 10 , ≥ 10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen auf Ebene der SOC/PT werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) Die entsprechende Analyse wurde für die Gesamtpopulation durchgeführt, 2) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 3) mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor).</p> <p>Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben.</p> <p>p-Werte basieren auf einem Chi-Quadrat-Test.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.3.2.1.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Subgruppenfaktoren zeigten. Teilweise wurden die Subgruppenanalysen nicht durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

4.3.2.3.3.12.11 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-164: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Erhöhte Transaminasewerte	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Hautausschlag	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	
FEV ₁ % zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	-
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
LCI _{2,5} zu Baseline (<10, ≥10)	-

Studie VX18-445-106 (Teil B) Endpunkt Subgruppenfaktor	p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit F508del/MF-Mutation
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
<p>Subgruppen-Kriterien: Subgruppen-Analysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben.</p> <p>p-Werte basieren auf einem Chi-Quadrat-Test.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Table 2.3.2.5.1, Table 2.3.2.6.1, Table 2.3.2.7.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [111]</p>	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Subgruppenfaktoren zeigten bzw. die Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

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 4-165: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Registereinträge	Publikationen	Studienunterlagen und Analysen
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
VX18-445-106	NCT03691779: [99, 100] EudraCT_2018-001695-38: [101]	ja [109]	Studienbericht: [54] Zusatzanalysen: [111]
VX19-445-107	NCT04183790:[102, 103] EudraCT_2019-001827-11: [104, 105]	nein	Interimsanalyse: [110]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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 werden die Ergebnisse einer RCT von hoher Qualität (VX19-445-116) mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studie weist insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und der zVT (BSC).

Ergänzt werden die Nachweise dieser Studie durch Ergebnisse der zulassungsbegründenden, einarmigen Studie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107. Die beiden Studien sind mangels Randomisierung bzw. Kontrollarm prinzipiell als hoch verzerrt einzustufen. Als unterstützende Evidenz liefern diese Studien dennoch wichtige Ergebnisse zum längerfristigen Verlauf der patientenrelevanten Endpunkte und tragen somit zu einer aussagekräftigen Bewertung bei.

Bei Vorliegen von positiven Ergebnissen können insgesamt Hinweise für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen abgeleitet werden.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die im vorliegenden Dossier herangezogenen Endpunkte umfassen die Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit.

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

Das Instrument, das zur Erhebung der gesundheitsbezogenen 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 [13, 16, 25-27, 44, 77, 112].

Evidenzstufe

Mit der RCT VX19-445-116 liegt eine Studie mit für die Nutzenbewertung hohem Evidenzgrad vor (Evidenzstufe Ib). Die ergänzend betrachteten Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 weisen mangels Randomisierung bzw. Kontrollarm einen niedrigen Evidenzgrad auf (Evidenzstufe IV).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für die Wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ist grundsätzlich das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen entscheidend, da das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation das molekulare „Target“ der Tripel-Kombinationstherapie ist. Die Effektivität von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ist somit weitgehend unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens, welches sich sowohl in der breiten Zulassung der Therapie widerspiegelt, als auch von klinischen Experten bestätigt wird (u. a. im Stellungnahmeprozess zur Kombinationstherapie für CF-Patienten ab 12 Jahren).

Das vorliegende Indikationsgebiet für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) für Anwendungsgebiet A umfasst Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen. Es liegt eine RCT (VX19-445-116) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gegenüber der zVT BSC³³ vor.

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier auf der Grundlage der RCT VX19-445-116 abgeleitet, deren Ergebnisse umfassend in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt sind. Ergänzend werden außerdem die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 (ausführliche Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3) präsentiert. Es ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Studiendaten (sowohl der RCT VX19-445-116 als auch der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 und der Studie VX19-445-107) auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen, da die in die Studien eingeschlossenen CF-Patienten überwiegend kaukasischer Abstammung sind und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten dafürsprechen.

In Tabelle 4-166 findet sich eine Übersicht über die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gegenüber der zVT pro Endpunkt in den Bereichen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit basierend auf den Studienergebnissen der RCT VX19-445-116.

³³ Alle Patienten haben in der Studie eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von BSC erhalten. Im vorliegenden Modul 4 A wurde bei der Evidenzdarstellung nicht wiederholt auf die Umsetzung der BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wurde die hier zu bewertende Kombinationstherapie als Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bzw. IVA/TEZ/ELX bezeichnet und die Komparatortherapie als Placebo.

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

Tabelle 4-166: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX19-445-116

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Patienten mit F508del/MF-Mutation			
Morbidität			
Absolute Veränderung des LCI _{2,5}	ΔLS MW: -2,26 [-2,71; -1,81]; p<0,0001 Hedges' g: -1,81 [-2,23; -1,38]; p<0,0001 LCI _{2,5} zu Screening <10: ΔLS MW: -1,69 [-2,12; -1,26]; p<0,0001 Hedges' g: -1,86 [-2,43; -1,29]; p<0,0001 LCI _{2,5} zu Screening ≥10: ΔLS MW: -2,79 [-3,68; -1,90]; p<0,0001 Hedges' g: -1,72 [-2,37; -1,08]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	ΔLS MW: 11,01 [6,89; 15,12]; p<0,0001 Hedges' g: 0,97 [0,59; 1,36]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter			
Absolute Veränderung des BMI	ΔLS MW: 0,66 [0,37; 0,95]; p<0,0001 Hedges' g: 0,83 [0,45; 1,21]; p<0,0001 LCI _{2,5} zu Screening <10: ΔLS MW: 0,20 [-0,14; 0,55]; p=0,2442 Hedges' g: 0,28 [-0,20; 0,76]; p=0,2464	-	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
	LCI _{2,5} zu Screening ≥10: ΔLS MW: 1,29 [0,84; 1,74]; p<0,0001 Hedges' g: 1,61 [0,97; 2,26]; p<0,0001		
Absolute Veränderung des BMI z-Score	ΔLS MW: 0,28 [0,14; 0,41]; p<0,0001 Hedges' g: 0,75 [0,37; 1,12]; p=0,0001 FEV ₁ % zu Baseline ≤90%: ΔLS MW: 0,50 [0,28; 0,71]; p<0,0001 Hedges' g: 1,24 [0,65; 1,84]; p=0,0001 FEV ₁ % zu Baseline >90%: ΔLS MW: 0,12 [-0,04; 0,29]; p=0,1358 Hedges' g: 0,38 [-0,13; 0,88]; p=0,1391 LCI _{2,5} zu Screening <10: ΔLS MW: 0,10 [-0,07; 0,27]; p=0,2587 Hedges' g: 0,27 [-0,21; 0,75]; p=0,2606 LCI _{2,5} zu Screening ≥10: ΔLS MW: 0,53 [0,33; 0,73]; p<0,0001 Hedges' g: 1,48 [0,84; 2,11]; p<0,0001	-	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	ΔLS MW: 0,23 [0,14; 0,32]; p<0,0001 Hedges' g: 0,92 [0,53; 1,30]; p<0,0001 LCI _{2,5} zu Screening <10: ΔLS MW: 0,12 [0,00; 0,24]; p=0,0467 Hedges' g: 0,49 [0,00; 0,97]; p=0,0499	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
	LCI _{2,5} zu Screening ≥10: ΔLS MW: 0,38 [0,25; 0,52]; p<0,0001 Hedges' g: 1,55 [0,91; 2,19]; p<0,0001		
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	ΔLS MW: 0,05 [-0,01; 0,10]; p=0,1064 Hedges' g: 0,30 [-0,07; 0,66]; p=0,1079	-	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	ΔLS MW: -51,18 [-55,31; -47,05]; p<0,0001 Hedges' g: -4,46 [-5,13; -3,79]; p<0,0001 Europa: ΔLS MW: -53,78 [-58,57; -48,98]; p<0,0001 Hedges' g: -4,63 [-5,42; -3,83]; p<0,0001 Andere (Kanada, Israel und Australien): ΔLS MW: -45,29 [-53,61; -36,98]; p<0,0001 Hedges' g: -4,22 [-5,58; -2,86]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 5,47 [0,98; 9,96]; p=0,0174 Hedges' g: 0,44 [0,08; 0,80]; p=0,0182	Verbesserung um mindestens 4 Punkte: RR: 1,75 [1,16; 2,65]; p=0,0075 LCI _{2,5} zu Screening <10: RR: 3,56 [1,64; 7,72]; p=0,0013 LCI _{2,5} zu Screening ≥10: RR: 1,09 [0,69; 1,74]; p=0,7116 Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,17 [0,49; 2,77]; p=0,7231	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 8,73 [4,31; 13,15]; p=0,0002 Hedges' g: 0,71 [0,34; 1,08]; p=0,0002	Verbesserung um mindestens 4 Punkte: RR: 1,67 [1,17; 2,39]; p=0,0050 FEV ₁ % zu Baseline ≤90%: RR: 1,24 [0,81; 1,90]; p=0,3317 FEV ₁ % zu Baseline >90%: RR: 3,46 [1,75; 6,84]; p=0,0004 Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 2,72 [1,16; 6,38]; p=0,0216	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 16,71 [6,00; 27,43]; p=0,0025 Hedges' g: 0,56 [0,20; 0,93]; p=0,0029	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,85 [1,14; 3,00]; p=0,0125	Hinweis auf geringen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 8,66 [1,24; 16,07]; p=0,0225 Hedges' g: 0,42 [0,06; 0,78]; p=0,0235	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,70 [0,92; 3,13]; p=0,0884	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 3,76 [-1,63; 9,15]; p=0,1697 Hedges' g: 0,25 [-0,11; 0,61]; p=0,1696	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,56 [0,70; 3,50]; p=0,2766	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 3,89 [-0,50; 8,28]; p=0,0821 Hedges' g: 0,32 [-0,04; 0,68]; p=0,0828	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 0,77 [0,33; 1,81]; p=0,5494 Körpergewicht zu Screening <30 kg: RR: 1,26 [0,48; 3,31]; p=0,6418 Körpergewicht zu Screening ≥30 kg: RR: NA [NA; NA]; p=NA (0% vs. 17,4%)	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 3,21 [-0,42; 6,83]; p=0,0827 Hedges' g: 0,32 [-0,04; 0,68]; p=0,0833	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,35 [0,10; 1,27]; p=0,1095	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 3,13 [-1,10; 7,36]; p=0,1458 Hedges' g: 0,27 [-0,09; 0,63]; p=0,1459	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,45 [0,55; 3,84]; p=0,4514	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 2,53 [-1,68; 6,73]; p=0,2359 Hedges' g: 0,22 [-0,14; 0,57]; p=0,2353	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,43 [0,54; 3,83]; p=0,4742	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 1,76 [-1,94; 5,47]; p=0,3481 Hedges' g: 0,17 [-0,19; 0,53]; p=0,3471	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,25 [0,05; 1,20]; p=0,0842	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 5,12 [0,43; 9,81]; p=0,0327 Hedges' g: 0,39 [0,03; 0,75]; p=0,0336	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,65 [0,63; 4,28]; p=0,3068	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 1,31 [-3,80; 6,43]; p=0,6117 Hedges' g: 0,09 [-0,27; 0,45]; p=0,6103	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,93 [0,41; 2,12]; p=0,8595 Europa: RR: 0,40 [0,12; 1,29]; p=0,1252 Andere (Kanada, Israel und Australien): RR: 4,78 [0,95; 24,07]; p=0,0578	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 3,94 [-2,18; 10,06]; p=0,2047 Hedges' g: 0,23 [-0,13; 0,59]; p=0,2042	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,53 [0,77; 3,02]; p=0,2259	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 5,62 [0,27; 10,98]; p=0,0398 Hedges' g: 0,38 [0,02; 0,74]; p=0,0407	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,71 [0,84; 3,52]; p=0,1417 Männlich: RR: 7,78 [0,84; 72,08]; p=0,0710 Weiblich: RR: 1,10 [0,50; 2,42]; p=0,8107	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: 5,06 [-0,97; 11,10]; p=0,0994 Hedges' g: 0,30 [-0,06; 0,66]; p=0,0998	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,98 [0,48; 2,00]; p=0,9480	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 3,92 [-3,11; 10,94]; p=0,2719 Hedges' g: 0,20 [-0,16; 0,56]; p=0,2710	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 0,83 [0,43; 1,59]; p=0,5737 FEV ₁ % zu Baseline ≤90%: RR: 0,34 [0,11; 1,08]; p=0,0684 FEV ₁ % zu Baseline >90%: RR: 1,90 [0,65; 5,53]; p=0,2404	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ΔLS MW: -0,09 [-5,77; 5,58]; p=0,9737 Hedges' g: -0,01 [-0,36; 0,35]; p=0,9736	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,26 [0,63; 2,51]; p=0,5161	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 4,20 [-1,92; 10,31]; p=0,1768 Hedges' g: 0,25 [-0,11; 0,61]; p=0,1767	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 1,05 [0,56; 1,96]; p=0,8841 Körpergewicht zu Screening <30 kg: RR: 1,79 [0,80; 4,03]; p=0,1571 Körpergewicht zu Screening ≥30 kg: RR: 0,32 [0,09; 1,15]; p=0,0806	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 2,23 [-3,25; 7,71]; p=0,4213 Hedges' g: 0,15 [-0,21; 0,50]; p=0,4200	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: RR: 1,20 [0,60; 2,40]; p=0,6030	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle	Keine Ereignisse		Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl der Patienten mit UE	-	RR: 0,86 [0,74; 0,99]; p=0,0332 LCI _{2,5} zu Screening <10: RR: 1,03 [0,88; 1,21]; p=0,7199 LCI _{2,5} zu Screening ≥10: RR: 0,65 [0,49; 0,86]; p=0,0029	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit SUE	-	RR: 0,45 [0,15; 1,39]; p=0,1654 Europa: RR: 0,76 [0,23; 2,51]; p=0,6527 Andere (Kanada, Israel und Australien): RR: NA [NA; NA]; p=NA (0% vs. 25%)	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)	-	RR: 1,02 [0,15; 6,99]; p=0,9866	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	-	RR: NA [NA; NA]; p=NA (1,7% vs. 0%)	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamte SOC	-	RR: 0,64 [0,46; 0,90]; p=0,0110	Zusatznutzen nicht belegt
Husten	-	RR: 0,55 [0,32; 0,94]; p=0,0297	Zusatznutzen nicht belegt
Husten mit Auswurf	-	RR: 1,19 [0,42; 3,32]; p=0,7455	Zusatznutzen nicht belegt
Rhinorrhoe	-	RR: 1,02 [0,38; 2,72]; p=0,9738	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen im Oropharynx	-	RR: 0,25 [0,08; 0,86]; p=0,0270	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamte SOC	-	RR: 0,65 [0,43; 0,98]; p=0,0398	Zusatznutzen nicht belegt
Nasopharyngitis	-	RR: 0,79 [0,31; 1,99]; p=0,6174	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	-	RR: 0,06 [0,01; 0,46]; p=0,0066 Körpergewicht zu Screening <30 kg: RR: NA [NA; NA]; p=NA (0% vs. 36,8%) Körpergewicht zu Screening ≥30 kg: RR: 0,55 [0,05; 5,61]; p=0,6119	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamte SOC	-	RR: 0,60 [0,39; 0,94]; p=0,0252	Zusatznutzen nicht belegt
Abdominalschmerz	-	RR: 0,30 [0,12; 0,76]; p=0,0111	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Diarrhö	-	RR: 0,68 [0,20; 2,28]; p=0,5300	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamte SOC	-	RR: 1,49 [0,81; 2,73]; p=0,2024	Zusatznutzen nicht belegt
Kopfschmerzen	-	RR: 1,53 [0,81; 2,89]; p=0,1946	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Untersuchungen Gesamte SOC	-	RR: 0,85 [0,47; 1,52]; p=0,5787	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Gesamte SOC	-	RR: 1,78 [0,81; 3,93]; p=0,1540	Zusatznutzen nicht belegt
Ausschlag	-	RR: 2,03 [0,53; 7,76]; p=0,2990	Zusatznutzen nicht belegt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Gesamte SOC	-	RR: 0,89 [0,34; 2,30]; p=0,8092	Zusatznutzen nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Gesamte SOC	-	RR: 0,73 [0,24; 2,16]; p=0,5654	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX19-445-116)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW und Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Gesamte SOC	-	RR: 0,31 [0,09; 1,05]; p=0,0605	Zusatznutzen nicht belegt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Gesamte SOC	-	RR: 0,44 [0,12; 1,61]; p=0,2120	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Gesamte SOC	-	RR: 0,25 [0,03; 2,21]; p=0,2144	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse			
Erhöhte Transaminasewerte	-	RR: 2,03 [0,53; 7,76]; p=0,2990	Zusatznutzen nicht belegt
Hautausschlag	-	RR: 2,71 [0,76; 9,73]; p=0,1262	Zusatznutzen nicht belegt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Im Folgenden werden die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse der RCT VX19-445-116, gemeinsam mit den Ergebnissen der Zulassungsstudie VX18-445-106 und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 in den Bereichen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit erläutert und abschließend bewertet.

Morbidität

Absolute Veränderung des LCI_{2,5}

Der LCI ist ein sensitiver Marker der Ventilationsinhomogenität der kleinen Atemwege und Lungenbläschen und gibt somit die CF-bedingten Beeinträchtigungen der Lungenabschnitte wieder, in denen die CF-Lungenerkrankung ihren Ausgang nimmt. Bei früher Lungenerkrankung im Zuge einer CF hat der LCI eine wesentlich höhere Sensitivität als die Spirometrie und korreliert auch gut mit den bereits vorliegenden strukturellen Lungenschäden in diesem jungen Alter [10-12]. Mit dem LCI kann bereits auch in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden, ob bzw. inwieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. In der klinischen Praxis ist der LCI_{2,5} ein für die Erfassung von frühen Veränderungen der CF etablierter Endpunkt. Vor diesem Hintergrund wurde er auch bereits als relevanter Endpunkt vom G-BA für die Nutzenbewertung herangezogen [13]. Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung des LCI_{2,5} über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug in der Studie VX19-445-116 -2,26 ([95%-KI]: [-2,71; -1,81]; p<0,0001). Für die Patienten sinken somit unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zur Therapie mit Placebo die mittleren Werte statistisch signifikant um 2,26 komplette Lungenvolumina, die umgewälzt werden müssen, um das Markergas auf 2,5% (ein Vierzigstel) seiner Ausgangskonzentration zu senken (p<0,0001). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,81 [-2,23; -1,38]; p<0,0001). Die erreichte Verbesserung der Lungenfunktion unter der Therapie von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo ist vom Patienten wahrnehmbar.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels LCI_{2,5})** eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Auch das mittels Spirometrie erhobene FEV₁ kann wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF liefern. Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung von FEV₁% über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug in der Studie VX19-445-116 11,01 Prozentpunkte ([95%-KI]: [6,89; 15,12]; p<0,0001). Der Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,97 [0,59; 1,36]; p<0,0001). Demnach kann auch mit dieser Messmethode unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) eine relevante Verbesserung der Lungenfunktion nachgewiesen werden.

Der Unterschied der mittleren Veränderung von 11,01 Prozentpunkten im absoluten FEV₁% über die hier beobachtete Behandlungsdauer stellt für die Patienten ein sehr positives Ergebnis dar. Diese kann nicht nur durch eine unmittelbare Verbesserung der Atemnot erfahrbar sein, sondern stellt auch eine wesentliche Weiche für eine verbesserte Prognose. Besonders Patienten mit einer F508del/MF-Mutation und einer noch guten Lungenfunktion (wie die Patienten in dieser Studie) erfahren einen stetigen Lungenfunktionsverlust von ca. 4% pro Jahr [14]. Somit ist eine anhaltende Stabilisierung der Lungenfunktion auf hochnormale Werte für so lange wie möglich von großer prognostischer Bedeutung. Zudem ist, aufgrund der prädiktiven Wertigkeit von FEV₁ für die Mortalität (siehe Abschnitt 4.5.4), das Ergebnis in der vorliegenden Studie gleichzeitig ein Indiz für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels FEV₁%)** eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

***Absolute Veränderung der Wachstumsparameter
(BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score)***

Der BMI, das Körpergewicht und die Körpergröße stellen bei Patienten mit CF wichtige Morbiditätsparameter dar, um den Entwicklungszustand bzw. das Ausmaß von potenziellen Entwicklungsstörungen zu beurteilen. Das Körpergewicht bzw. der BMI wurde vom G-BA über diverse Altersgruppen hinweg in der vorliegenden Indikation bereits in früheren Bewertungen als patientenrelevant erachtet [15-17]. Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme gehören zu den typischen Anzeichen der CF, daher sollte das Ziel eine Stabilisierung oder Verbesserung sein.

In der Studie VX19-445-116 ergab sich anhand der MMRM-Analyse eine Differenz der mittleren absoluten Veränderung des BMI zu Woche 24 um 0,66 kg/m², die statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) war ([95%-KI]: [0,37; 0,95]; p<0,0001) und zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,83 [0,45; 1,21]; p<0,0001). Dieser positive Effekt bleibt auch unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung erhalten: Beim z-Score des BMI betrug die Differenz der mittleren absoluten Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse 0,28. Der Effekt ist ebenfalls statistisch signifikant ([95%-KI]: [0,14; 0,41]; p<0,0001) und zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,75 [0,37; 1,12]; p=0,0001).

Auch der z-Score des Körpergewichts zeigt einen positiven Effekt: So ergab sich bei der Differenz der mittleren absoluten Änderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse eine statistisch signifikante Zunahme von 0,23 ([95%-KI]: [0,14; 0,32]; p<0,0001) zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,92 [0,53; 1,30]; p<0,0001).

Die Daten zum z-Score der Körpergröße deuten darauf hin, dass unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) die meisten Patienten ein physiologisches Wachstum zeigen (Differenz der mittleren absoluten Veränderung des

Körpergrößen z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse: 0,05 ([95%-KI]: [-0,01; 0,10]; p=0,1064). Daher kann von einer Stabilisierung des Wachstums ausgegangen werden.

Insgesamt zeigen die Studiendaten eine Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) der Wachstumsparameter unter der Therapie von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo.

Für den **Morbiditätsendpunkt Wachstumsparameter** liegt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **beträchtlichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Schweißchlorid-Konzentration wird zur confirmatorischen Diagnose der CF verwendet und hängt fast ausschließlich von der Funktion des CFTR-Kanalproteins ab. Die Schweißchlorid-Konzentration ist ein anerkannter Biomarker, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert [18] und auf Populationsebene zudem mit der Mortalität von CF-Patienten assoziiert ist [19]. Die EMA hat im Rahmen mehrerer pädiatrischer Zulassungserweiterungen für den CFTR-Modulator Ivacaftor bei CF-Patienten die Relevanz des Biomarkers Schweißchlorid-Konzentration bestätigt und ihn zur Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen [20-22]. 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 CFTR-Modulatoren gesehen [20-22]. Diese Einschätzung kann entsprechend auch auf die vorliegende, signifikante Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration durch Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten von 6 bis 11 Jahren herangezogen werden und unterstützt die Relevanz dieses Endpunkts. Auch der G-BA hat die Schweißchlorid-Konzentration bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt, da diese die Funktionalität des CFTR-Proteins widerspiegelt [15, 17, 23-30].

Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration betrug in der Studie VX19-445-116 51,18 mmol/L ([95%-KI]: [-55,31; -47,05]; p<0,0001). Der Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -4,46 [-5,13; -3,79]; p<0,0001). Der Messwert unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) liegt deutlich unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L [31] und zeigt, dass Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei diesen Patienten in den gewählten, körperlsgewichtsabhängigen Dosierungen, eine deutliche pharmakodynamische Wirkung am CFTR-Kanalprotein hat, was für eine multisystemische Erhöhung der CFTR-Aktivität durch Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) spricht. Der deutliche und statistisch signifikante Abfall der Schweißchlorid-Konzentration zeigt darüber hinaus, dass die Wahl der gewichtsabhängigen Dosierung eine adäquate Exposition gewährleistet.

Die deutliche, signifikante, klinisch relevante Absenkung des **Morbiditätsendpunkts Schweißchlorid-Konzentration** unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)

wird als nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen **erheblichen Zusatznutzen**. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Bei den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R („Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version], „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version], „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version]) ergaben sich in der Studie VX19-445-116 durchweg positive Änderungen unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor):

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ist eine Differenz von mindestens 4 Punkten als MCID etabliert und validiert [32-36]. Für diese Analyse betrug der Anteil an Respondern unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 24 Wochen für die Kinder-Version des CFQ-R 60,0%; im Placebo-Arm waren es 32,8%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 1,75 ([95%-KI]: [1,16; 2,65]; p=0,0075). Somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass es unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zu einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte kommt, im Vergleich zu Placebo um 75% erhöht. In der Eltern-Version betrug der Anteil an Respondern unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 24 Wochen 65,0%; im Placebo-Arm 37,7%. Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 1,67 ([95%-KI]: [1,17; 2,39]; p=0,0050), somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass es unter Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zu einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte kommt im Vergleich zu Placebo um 67% erhöht.

In der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version] war bei Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten Verbesserung ein deutlicher Vorteil für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zu beobachten: Der Anteil an Respondern unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 24 Wochen betrug 50,0%; im Placebo-Arm waren es 26,2%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), das RR beträgt 1,85 ([95%-KI]: [1,14; 3,00]; p=0,0125). Somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass es unter Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zu einer Verbesserung um 15 Punkte kommt, im Vergleich zu Placebo um 85% erhöht. Auch in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R zeigten die Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten Verbesserung für die Kinder- und Eltern-Version einen numerischen Vorteil für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor); die Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant (Kinder-Version: RR 1,70 ([95%-KI]: [0,92; 3,13]; p=0,0884); Eltern-Version: RR 1,56 ([95%-KI]: [0,70; 3,50]; p=0,2766)).

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätspunkt Symptomatik** (gemessen anhand des CFQ-R-Fragebogens) eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen **geringen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Fazit zur Morbidität

Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren zeigte sich in der Studie VX19-445-116 unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo insgesamt eine erhebliche Verbesserung der Lungenfunktion (LCI_{2,5} sowie FEV₁%) sowie eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Wachstumsparameter. Auch konnte ein deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Abfall der Schweißchlorid-Konzentration beobachtet werden. Zudem verbesserte sich unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) die Symptomatik gemessen mittels des CFQ-R-Fragebogens.

Gleiche Effekte konnten ebenfalls in der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) beobachtet werden:

In den beiden Studien zeigte sich unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) insgesamt eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion (LCI_{2,5} sowie FEV₁%). Die mittlere absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug in der Studie VX18-445-106 -1,28 ([95%-KI]: [-1,68; -0,89]; p<0,0001). In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 hielt dieser Effekt an (-1,91 ([95%-KI]: [-2,28; -1,54]) bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation). Die mittlere absolute Veränderung von FEV₁% über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug 8,84 Prozentpunkte ([95%-KI]: [6,03; 11,65]; p<0,0001). Dieses Ergebnis wurde in der Verlängerungsstudie bestätigt (7,0 Prozentpunkte ([95%-KI]: [4,0; 10,0])). Alle zuvor beschriebenen Effekte sind statistisch signifikant.

Neben der Verbesserung der Lungenfunktion konnte in den beiden Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 analog zur Studie VX19-445-116 eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Wachstumsparameter unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gezeigt werden. In der Studie VX18-445-106 ergab sich unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) anhand der MMRM-Analyse eine statistisch signifikante mittlere absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 um 1,04 kg/m², ([95%-KI]: [0,68; 1,39]; p<0,0001). Dieser positive Effekt blieb auch unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung erhalten (BMI z-Score zu Woche 24: 0,39 ([95%-KI]: [0,24; 0,53]; p<0,0001). Es ist hervorzuheben, dass die deutliche absolute Verbesserung des BMI von 1,04 kg/m² bei diesen 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). Der in der Studie VX18-445-106 beobachtete Behandlungseffekt für den BMI blieb über weitere 24 Wochen der Behandlung in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 erhalten (Zunahme von 1,27 kg/m²

([95%-KI]: [0,96; 1,57]) bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation), ebenso die mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score anhand der MMRM-Analyse (0,34 ([95%-KI]: [0,22; 0,45] bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation)) und somit konnte das Gewicht stabilisiert werden. Die Stabilisierung des Gewichts (≥ 50 BMI-Perzentile) ist ein wichtiges Therapieziel bei Kindern und Jugendlichen [37, 38]. Auch der z-Score des Körpergewichts zeigte einen positiven Effekt: So ergab sich bei der mittleren absoluten Änderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse eine statistisch signifikante Zunahme von 0,24 ([95%-KI]: [0,13; 0,36]; $p=0,0001$). Die Daten zum z-Score der Körpergröße deuten darauf hin, dass unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) die meisten Patienten ein physiologisches Wachstum zeigen und nur knapp unter der 50. Perzentile liegen (mittlere absolute Veränderung des Körpergrößen z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse: -0,08 ([95%-KI]: [-0,17; 0,01]; $p=0,0630$)) bzw. eine Stabilisierung des Wachstums zeigen. In der Verlängerungsstudie konnte über weitere 24 Wochen eine Stabilisierung des Wachstums beobachtet werden (mittlere absolute Veränderung des Körpergrößen z-Score zu Woche 48 anhand der MMRM-Analyse: 0,02 ([95%-KI]: [-0,04; 0,07]) bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation).

Neben der Verbesserung der Lungenfunktion und der Verbesserung bzw. Stabilisierung der Wachstumsparameter konnte in beiden Studien ebenfalls ein deutlicher und statistisch signifikanter Abfall der Schweißchlorid-Konzentration beobachtet werden. Die Schweißchlorid-Konzentration fiel in der Studie VX18-445-106 nach 24-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Mittel um 55,29 mmol/L (mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse: -55,29 mmol/L ([95%-KI]: [-59,01; -51,57]; $p<0,0001$)). Die Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration hielt in der Verlängerungsstudie an (mittlere absolute Veränderung bei Patienten mit F508del/MF-Mutation zu Woche 48 anhand der MMRM-Analyse: -58,8 mmol/L ([95%-KI]: [-64,1; -53,6])).

Zudem verbesserte sich auch in den Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) insgesamt die Symptomatik. In der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 20 Patienten von 37 Patienten (54,1%) eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich identische Ergebnisse (20 Patienten von 37 Patienten (54,1%)). In der Kinder-Version ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 7,70 Punkten ([95%-KI]: [4,04; 11,36]; $p=0,0002$); in der Eltern-Version von 6,34 Punkten ([95%-KI]: [3,36; 9,32]; $p=0,0001$). In der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version] zeigten 16 Patienten von 37 Patienten (43,2%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. Es ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 12,46 Punkten ([95%-KI]: [4,96; 19,96]; $p=0,0019$). In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 10 Patienten von 37 Patienten (27,0%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. Auch hier zeigten sich ähnliche Ergebnisse in der Eltern-Version (6 Patienten von 37 Patienten (16,2%)). In der Kinder-Version ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 1,92 Punkten ([95%-KI]: [-3,73; 7,58]; $p=0,4909$) und von 5,73 Punkten ([95%-KI]:

[2,61; 8,84]; $p=0,0007$) in der Eltern-Version. Für die Verlängerungsstudie VX19-445-107 liegen bisher lediglich Daten für die Kinder-Version der Domäne „Atmungssystem“ vor. Der in der Studie VX18-445-106 beobachtete positive Behandlungseffekt blieb in der Verlängerungsstudie erhalten (mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 12,9 Punkten ([95%-KI]: [10,4; 15,4]). Die Auswertungen für die Eltern-Version der Domäne „Atmungssystem“ sowie für die nicht respiratorischen Domänen des CFQ-R [Kinder- sowie Eltern-Versionen] sind in der bisherigen Interimsanalyse noch nicht berücksichtigt; auch liegen keine Analysen getrennt nach Genotyp vor.

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende Beschwerden und/oder Symptome oder Verschlechterungen von existierenden Beschwerden/Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen. Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod [39-43]. Eine Verhinderung bzw. Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen wird vom G-BA als Verbesserung des therapielevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird [44]. Zudem misst der G-BA vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression in der Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren besondere Bedeutung zu [13]. Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen [13, 45-47]. Lebensverkürzende Komplikationen wie z. B. pulmonale Exazerbationen können so verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden [48-50]. In der Studie VX18-445-106 wiesen insgesamt 4 Patienten von 37 Patienten (10,8%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Ein Patient von 37 Patienten (2,7%) wies mindestens eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auf und 1 Patient von 37 Patienten (2,7%) wies mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. Bis einschließlich Woche 48 (Verlängerungsstudie VX19-445-107) trat bei insgesamt 5 Patienten von 66 Patienten (7,6%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Vier dieser 5 Patienten hatten bereits eine pulmonale Exazerbation während der Hauptstudie (Studie VX18-445-106) und hatten den F508del/MF-Genotyp. Der Mutationsstatus für den einen Patienten, der erst in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 eine pulmonale Exazerbation aufwies, ist für die bisherige Interimsanalyse der Verlängerungsstudie noch nicht bekannt. Ein Patient von 66 Patienten (1,5%) wies bis Woche 48 mindestens eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auf und 1 Patient von 66 Patienten (1,5%) wies mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. Insgesamt traten unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vergleichsweise wenige pulmonale Exazerbationen auf, dies veranschaulichen auch die Ergebnisse aus der Studie VX19-445-116, bei der Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gegenüber Placebo (bzw. BSC) verglichen wurde; in der Studie betrug der Anteil an Patienten mit Ereignis im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm lediglich 1,7%. Im Placebo-Arm waren es dagegen 26,2% der Patienten. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (RR 0,06 ([95%-KI]: [0,01; 0,46]; $p=0,0066$)) (siehe auch Abschnitt Sicherheit/Verträglichkeit).

Wie wichtig eine frühe Intervention mit einem CFTR-Modulator im Kindesalter ist, zeigen Daten aus dem deutschen Mukoviszidose-Register: Im gesamten Jahr 2019 wiesen mehr als 30% der 6 bis 11-jährigen Kinder, ungeachtet des Genotyps, eine antibiotisch behandelte pulmonale Exazerbation auf. Die Mehrheit der betroffenen Kinder in dieser Altersgruppe (77,3%) wird bislang nicht mit einem CFTR-Modulator therapiert [51]. Durch einen frühen Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren kann eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion vermieden werden.

Zusammenfassend können in allen für die Nutzenbewertung relevanten Studien (VX19-445-116, VX18-445-106, VX19-445-107) bei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, durchweg positive Ergebnisse unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der Kategorie Morbidität erzielt werden. Für alle Studien liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor. Im Vergleich zur zVT wird unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) der Gesundheitszustand der Patienten mit F508del/MF-Mutation nachhaltig verbessert. Für die **Kategorie Morbidität** liegt daher ein **erheblicher Zusatznutzen** vor, der vor allem in der absoluten Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels LCI_{2,5} und FEV₁%), der absoluten Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) von Wachstumsparametern, dem deutlichen Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, sowie den Verbesserungen in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R begründet ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Zu den Domänen der Lebensqualität des CFQ-R zählen die Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“, „Rollenfunktion“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ sowie „subjektive Gesundheitseinschätzung“. Die Domänen „Vitalität“, „Rollenfunktion“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“ sind dabei nur in der Eltern-Version, die Domäne „soziale Einschränkungen“ nur in der Kinder-Version des Fragebogens enthalten. Bei den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R zeigten sich bezüglich der Analyse der Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Studie VX19-445-116 bei sechs von neun Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R numerische Vorteile in mindestens einer der Fragebogen-Versionen (Domäne „Vitalität“: RR 1,45 [0,55; 3,84]; p=0,4514; Domäne „Gefühlslage“ [Kinder-Version]: RR 1,43 [0,54; 3,83]; p=0,4742; Domäne „soziale Einschränkungen“: RR 1,65 [0,63; 4,28]; p=0,3068; Domäne „Körperbild“: Kinder-Version RR 1,53 [0,77; 3,02]; p=0,2259 und Eltern-Version RR 1,71 [0,84; 3,52]; p=0,1417; Domäne „Therapiebelastung“: Kinder-Version RR 1,26 [0,63; 2,51]; p=0,5161 und Eltern-Version RR 1,05 [0,56; 1,96]; p=0,8841; Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“: RR 1,20 [0,60; 2,40]; p=0,6030), diese sind jedoch für alle untersuchten Domänen zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.

Auch in der Zulassungsstudie VX18-445-106 zeigten Patienten eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte in den Domänen des CFQ-R zur Lebensqualität. Die anhand der MMRM-Analyse errechnete mittlere absolute Veränderung zeigte in allen betrachteten Domänen eine Verbesserung der Punktwerte zwischen Baseline und Woche 24; bei 5 der insgesamt 14 betrachteten Domänen³⁴ ist die Veränderung statistisch signifikant (Domäne „körperliches Wohlbefinden“: Kinder-Version mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,55 Punkten [0,64; 6,45]; $p=0,0184$ und Eltern-Version mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 5,45 Punkten [3,39; 7,51]; $p<0,0001$; Domäne „Rollenfunktion“: absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,52 Punkten [0,07; 6,96]; $p=0,0456$; Domäne „Körperbild“ [Kinder-Version]: absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,68 Punkten [0,32; 7,05]; $p=0,0331$; Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“: absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,40 Punkten [0,26; 6,54]; $p=0,0345$).

Zusammenfassend können in den Studien VX19-445-116 sowie VX18-445-106 diverse numerische Vorteile unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität beobachtet werden. Für die betrachteten Studien liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor. Im Vergleich zur zVT kommt es zwar für Patienten mit F508del/MF-Mutation unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zu Vorteilen in der Lebensqualität, diese sind jedoch nicht statistisch signifikant. In der Gesamtschau der Ergebnisse ist daher ein **Zusatznutzen** in der **Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt**.

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Im Studienverlauf aller drei relevanten Studien VX19-445-116, VX18-445-106 und VX19-445-107 trat kein Todesfall auf.

Es sei in diesem Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV_1 hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitt 4.5.4). Aus den bezüglich der Lungenfunktion gezeigten Vorteilen werden sich nach ausreichender Behandlungszeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auch Mortalitätsvorteile für diese Patienten zeigen.

Eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Indikationsgebiet (im Dossier in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellte Zulassungsstudie VX18-445-106) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten (aus dem Datenregister des UK CF Registry [52]) beruht, zeigt, dass die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-

³⁴ Der CFQ-R besteht insgesamt aus 9 verschiedenen Domänen zur Lebensqualität, die sich aus 6 Kinder- 8 Eltern-Versionen zusammensetzen.

Mutation aufweisen, erhebliche Vorteile in der Überlebenszeit erbringen kann. Die Überlebensvorteile erweisen sich als umso ausgeprägter, je früher mit der Behandlung begonnen wird [53].

Für Patienten mit einem Beginn ihrer Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ab dem sechsten Lebensjahr ergibt das Modell im Vergleich zu BSC einen geschätzten Zugewinn von 25,6 Lebensjahren (lebenslange Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100%) bzw. von 25,2 Lebensjahren (lebenslange Behandlung und eine Therapiepersistenz von 99,93%).

Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem sechsten Lebensjahr von mindestens 25 Jahren, die sich aus der Modellierung ergibt, **weist in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffekts** für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation im Indikationsgebiet, deren derzeitige mediane Lebenserwartung bei Behandlung mit BSC (d. h. der zVT) lediglich 38,9 Jahre beträgt [53]. Dieser prognostizierte Effekt bezüglich der Lebenszeitverlängerung wird hier nicht zur direkten Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, fließt jedoch in die Gesamtschau des Zusatznutzens mit ein.

Sicherheit/Verträglichkeit

Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten

In der Studie VX19-445-116 traten unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo insgesamt weniger UE sowie SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jedoch nicht statistisch signifikant (Anzahl der Patienten mit UE: RR beträgt 0,86 ([95%-KI]: [0,74; 0,99]; p=0,0332; Anzahl der Patienten mit SUE: RR beträgt 0,45 ([95%-KI]: [0,15; 1,39]; p=0,1654)). Der Anteil an Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4) war in beiden Behandlungsarmen identisch (jeweils 3,3%). Nur ein Patient wies ein UE auf, das zum Abbruch der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) führte. Das zum Therapieabbruch führende UE war Hautausschlag. Es handelte sich um ein schweres UE, das nach Absetzen der Studienmedikation wieder abgeklungen ist.

Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT

Bei der Detailanalyse aller UE nach SOC und PT für die Studie VX19-445-116 ergeben sich signifikante Vorteile für die Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (RR 0,64 ([95%-KI]: [0,46; 0,90]; p=0,0110)). Insbesondere das PT Schmerzen im Oropharynx der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums trat deutlich seltener unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf (RR 0,25 ([95%-KI]: [0,08; 0,86]; p=0,0270); auch das PT Husten kam unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) seltener vor (RR 0,55 ([95%-KI]: [0,32; 0,94]; p=0,0297)).

Des Weiteren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR 0,65 ([95%-KI]: [0,43; 0,98]; $p=0,0398$)). Für das PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose dieser SOC zeigen sich erhebliche Vorteile für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor). Der Anteil an Patienten mit Ereignis im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm betrug lediglich 1,7%; im Placebo-Arm dagegen 26,2%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (RR 0,06 ([95%-KI]: [0,01; 0,46]; $p=0,0066$)). Wie bereits zuvor im Abschnitt der Morbidität erwähnt (siehe Fazit zur Morbidität), handelt es sich bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF um neu auftretende Beschwerden und/oder Symptome oder Verschlechterungen von existierenden Beschwerden/Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen. Häufig sind pulmonale Exazerbationen Ursache für Lungenschäden oder den Tod [39-43]. Eine Verhinderung bzw. Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen wird vom G-BA als Verbesserung des therapierelevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird [44]. Durch einen frühen Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren kann eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion vermieden werden. Angesichts der besonderen Belastung durch pulmonale Exazerbationen sind die Ergebnisse, die in der Studie VX19-445-116 unter der Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreicht wurden, von besonderer Bedeutung. Hervorzuheben ist zudem, dass im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm bei ca. 74 der Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotikatherapie bekamen, auch im Verlauf der Studie keine Antibiotikatherapie verabreicht wurde. Im Placebo-Arm waren es ca. 33% der Patienten, die während der Studie keine Antibiotikatherapie erhielten. Bei Betrachtung der Patienten, die zu Studienbeginn keine i.v. Antibiotikatherapie bekamen, wurde bei keinem der Patienten im Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm im Verlauf der Studie eine i.v. Antibiotikatherapie verabreicht. Im Placebo-Arm waren es ca. 86% der Patienten, die auch im Verlauf der Studie weiterhin keine i.v. Antibiotikatherapie erhielten.

Neben den Vorteilen in den SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigten sich zudem Vorteile in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (RR 0,60 ([95%-KI]: [0,39; 0,94]; $p=0,0252$)). Insbesondere für das PT Abdominalschmerz der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigten sich Vorteile zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (RR 0,30 ([95%-KI]: [0,12; 0,76]; $p=0,0111$)).

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der häufigen SUE; zudem traten keine schweren UE auf, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.

Die zuvor beschriebenen Vorteile für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), werden als bedeutsame Vermeidung von UE eingestuft und begründen damit einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den UE von besonderem Interesse (erhöhte Transaminasewerte, Hautausschlag).

Fazit zur Sicherheit/Verträglichkeit

Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erwies sich allgemein als sicher und gut verträglich. Unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) können insgesamt UE vermieden werden. Insbesondere hinsichtlich des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose ergab sich ein sehr deutlicher Effekt zu einer geringeren Häufigkeit unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo (RR 0,06 ([95%-KI]: [0,01; 0,46]; p=0,0066)). Diese für die Krankheitsprogression relevante und für Patienten unmittelbar wahrnehmbare Reduktion von pulmonalen Exazerbationen ist ein deutlicher Hinweis der zusätzlichen Wirksamkeit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo (bzw. BSC).

Auch in der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 erwies sich Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten mit F508del/MF-Mutation von 6 bis 11 Jahren allgemein als sichere und gut verträgliche Therapie:

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von UE zeigten sich im Rahmen der Studie VX18-445-106 keine Auffälligkeiten. Bei einem Patient trat ein SUE auf³⁵, kein Patient wies ein schweres UE (Grad 3 oder 4) auf. Lediglich ein Patient brach aufgrund von erythematösem Hautausschlag die Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ab. Auch während der weiteren 24-wöchigen Behandlung in der Verlängerungsstudie VX19-445-107 zeigte sich, dass die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) allgemein sicher und gut verträglich ist: Während dieser Phase wiesen zwei Patienten ein SUE auf, es traten keine schweren UE (Grad 3 oder 4) oder UE, die zum Therapieabbruch führten, auf.

In der Studie VX18-445-106 traten am häufigsten die UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (73,0%) auf, wobei das häufigste PT Husten (35,1%) war. Auch Ereignisse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten häufig auf (48,7%) sowie UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (35,1%). In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 traten am häufigsten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (42,2%).

³⁵ Der Patient wies folgende PT auf, die als SUE eingestuft wurden: Infektion mit Metapneumovirus, Pneumonie und Rhinovirusinfektion [54].

Während der Studie VX18-445-106 wiesen lediglich 5,4% der Patienten erhöhte Transaminasewerte auf. Kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer. Einen Hautausschlag wiesen 21,6% der Patienten auf; auch hier war kein Ereignis schwerwiegend oder schwer. Infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose wiesen nur 3 von 37 Patienten (8,1%) auf; kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer. Unter der 24-wöchigen Verlängerung der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (Verlängerungsstudie VX19-445-107) wiesen 5 der 64 Patienten erhöhte Transaminasewerte (7,8%) auf, die Anzahl an Patienten mit Hautausschlägen verringerte sich (3,1%); auch hier war kein Ereignis schwerwiegend oder schwer. In der Verlängerungsstudie wies ein Patient das PT infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose auf. Auch hier unterstreichen die Daten die Wichtigkeit einer frühen Intervention mit einem CFTR-Modulator, durch die eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion vermieden werden kann.

Zusammenfassend können in allen für die Nutzenbewertung relevanten Studien (VX19-445-116, VX18-445-106, VX19-445-107) bei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, durchweg sehr gute Ergebnisse unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit erzielt werden. Über alle Studien hinweg liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor. Im Vergleich zur zVT werden unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) Vorteile in der Sicherheit/Verträglichkeit gesehen; insbesondere wird eine verringerte Inzidenz infektiöser pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose beobachtet. Für die Kategorie **Sicherheit/Verträglichkeit** liegt daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** vor.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patienten mit F508del/MF-Mutation schreitet aufgrund des fast vollständigen Fehlens der CFTR-Funktion die CF-Erkrankung sehr schnell voran. Bisher stehen für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, ausschließlich symptomatische Therapien im Sinne einer BSC zur Verfügung. Daher besteht ein bisher nicht gedeckter hoher medizinischer Bedarf für diese Patienten. 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. Die Daten der RCT VX19-445-116, ergänzt durch die Daten der Zulassungsstudie VX18-445-106 und deren Verlängerungsstudie Studie VX19-445-107 zeigen, dass Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren positive, patientenrelevante Effekte hat und deutliche Vorteile gegenüber der zVT aufweist. Mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) steht für CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation erstmalig eine kausale Therapie zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf zu decken vermag: Durch das Wirkprinzip von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) profitiert der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus. Die Daten der 6 bis 11-jährigen Patienten mit F508del/MF-

Mutation zu den Wirksamkeitsparametern und zur Sicherheit/Verträglichkeit weisen gleichgerichtete Effekte zu den älteren Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation auf. Dies ist umso beachtenswerter, da ältere Patienten aufgrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung eine schlechtere Ausgangslage haben. Für Patienten ab 12 Jahren hat der G-BA Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf Basis der sehr guten Evidenz und der Diskussion im Stellungnahmeprozess mit den klinischen Experten einen Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen zugesprochen [23, 25]. Von klinischen Experten wird die Kombinationstherapie als der neue Standard in der CF-Therapie erachtet.[55].

Die Daten der Studie VX19-445-116 ergeben in der Kategorie Morbidität auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte für die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gegenüber der zVT BSC insgesamt einen Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**, der vor allem in der absoluten Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels LCI_{2,5} und FEV₁%), der absoluten Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) von Wachstumsparametern, dem deutlichen Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, sowie den Verbesserungen in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R begründet ist. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen numerische Vorteile gegenüber der zVT vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) überwiegend verbessert, erreicht aber noch keine statistische Signifikanz. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gegenüber der zVT BSC hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität daher nicht belegt.

In beiden Behandlungsarmen traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten mit F508del/MF-Mutation beruht, veranschaulicht eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patienten, die mit einer Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ab dem sechsten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu BSC gesteigert werden kann (geschätzter Zugewinn von 25,6 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100% bzw. von 25,2 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung und einer Therapiepersistenz von 99,93%).

Es liegt ein sehr gutes Sicherheit-/Verträglichkeitsprofil vor. Im Vergleich zur zVT werden unter der Therapie mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) Vorteile in der Sicherheit/Verträglichkeit gesehen; insbesondere wird eine verringerte Inzidenz infektiöser pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose beobachtet. Für die Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit liegt daher ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Summarisch ergibt sich in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv für **Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet A** gegenüber der zVT BSC ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen.

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 4-167: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit F508del/MF-Mutation	
Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen.	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT vorgelegt werden.

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.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, liegt eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) vs. Placebo (VX19-445-116) vor. Die zentrale Datenbasis für die Zulassung von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) stammt jedoch aus der einarmigen Studie VX18-445-106. Diese Studie bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und wird daher für die Nutzenbewertung ergänzend herangezogen. Zudem werden die Ergebnisse der einarmigen Studie VX19-445-107 dargestellt, bei der es sich um eine Verlängerungsstudie zur Studie VX18-445-106 handelt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005³⁶, Molenberghs 2010³⁷). 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)

³⁶ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

³⁷ 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.

(Burzykowski 2006³⁸) 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 2006³⁹) 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.

FEV₁ als Prädiktor für Mortalität bei CF

Zur vollständigen Beurteilung eines therapeutischen Effekts auf die mit einer CF assoziierten Mortalität sind langjährige prospektive Studien notwendig, die eine Korrelation zwischen den Effekten einer eingesetzten Therapie auf bestimmte Endpunkte oder Parameter und der Patientensterblichkeit herstellen [113]. Bis heute liegen jedoch keine Studiendaten vor, welche diesen direkten Zusammenhang für irgendein Medikament beschreiben und belegen. Die Ursache hierfür ist, dass sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung derartige Studien praktisch nicht realisieren lassen. Dies kann z. B. an folgender Untersuchung abgelesen werden: Im Jahr 2008 wurden aus vier der weltgrößten Mukoviszidosezentren in London (Großbritannien), Minneapolis (Vereinigte Staaten), Toronto (Kanada) und Verona (Italien) alle Patienten identifiziert, die 40 Jahre oder älter waren und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 4-50; [114]).

³⁸ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

³⁹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

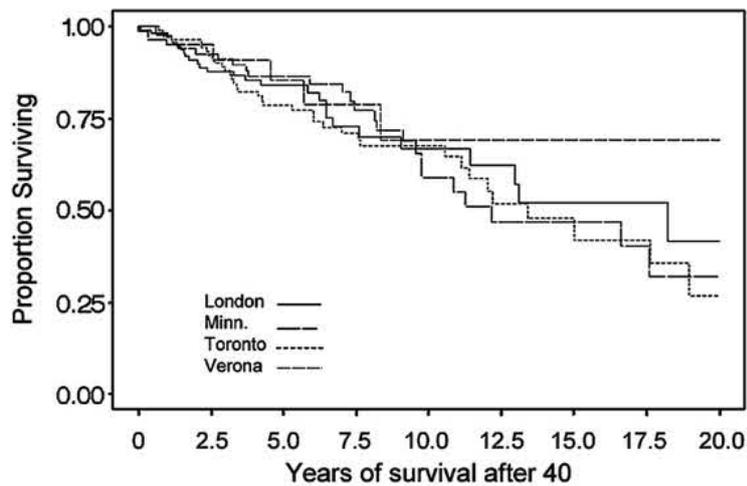


Abbildung 4-50: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten >40 Jahre
Quelle: [114]

Die Fünfjahresüberlebensrate lag knapp über 75% und streute deutlich zwischen den Zentren. In Studien ist oftmals der Einschluss genetisch vergleichbarer Patientenpopulationen nötig, und bei der Behandlung mit mutationsspezifischen CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor obligatorisch, da dessen Wirksamkeit mutationsspezifisch ist. Um unter diesen Voraussetzungen und der sehr hohen Sterberate von 1,2-1,6% pro Jahr in dieser Patientengruppe therapeutische Effekte von Medikationen auf eine Änderung des Überlebens nachzuweisen, wäre ein Einschluss all dieser Patienten und deren Beobachtung über mehrere Jahre erforderlich [115]. Das ist aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, praktisch nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung des 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 [56]. Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen [116]. 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 Schweregrads pulmonaler Exazerbationen (d. h. der Morbidität) und der Lebensqualität bei Lungenerkrankungen herangezogen [117]. 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%) [56].

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 [118].

Abbildung 4-51 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten Ein- und Zweijahresmortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV₁%.

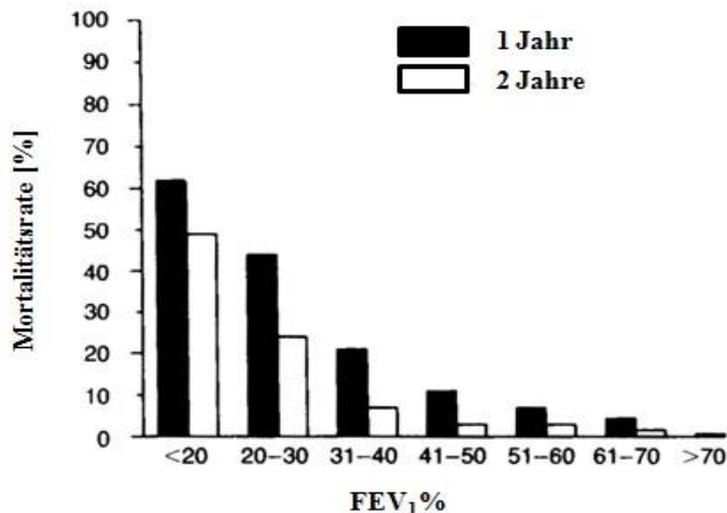


Abbildung 4-51: Ein- und Zweijahresmortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV₁%

Quelle: [118]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 zwei Jahren vorhergesagt [118]. Eine weitere Untersuchung aus dem Jahr 1997 berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 (p<0,001) für eine Zunahme von 1% des FEV₁% [119]. 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 [120].

In Anlehnung an das Modell von Kerem et al. (1992) wurden im Jahr 2001 in einer weiteren Untersuchung an 11.630 Patienten sieben prädiktive Faktoren für das Fünfjahresüberleben 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 [80]. Das HR für die Mortalität in dieser Studie betrug 0,96 für eine Zunahme von 1% des FEV₁% [80]. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um

10 Prozentpunkte des FEV₁%, entspricht das im umgekehrten Fall einem HR von 1,5. Weitere Untersuchungen zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV₁% und der Mortalität [121, 122].

Die allgemeine Akzeptanz des FEV₁ als Prädiktor für die Mortalität spiegelt sich auch in der aktuellen Richtlinie der EMA wider. In dieser 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 [56]. 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 BfArM für den Parameter FEV₁ als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen [72].

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 (EMA). EPAR Kalydeco (Ivacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>. [Zugriff am: 12.01.2022]
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>. [Zugriff am: 12.01.2022]
3. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kaftrio[®] 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: April 2021.
4. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kaftrio[®] 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: August 2020.
5. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Ivacaftor, N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropoxy)-1H-pyrazol-1-yl]-2-[(4S)-2,2,4-trimethylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide, tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2116-public-summary-opinion-orphan-designation-ivacaftor-n-13-dimethyl-1h-pyrazole-4-sulfonyl-6-3_en.pdf. [Zugriff am: 09.12.2021]
6. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. 2008. Verfügbar 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. [Zugriff am: 09.12.2021]

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®). 2019.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-257 – Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. 2020.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 6.0 (Stand: 05. November). 2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=144030>. [Zugriff am: 16.04.2021]
10. 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.
11. 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.
12. Stahl M, Joachim C, Wielputz MO, 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*. 2018;18(3):399-406.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
14. De Boeck K, Zolin A. Year to year change in FEV1 in patients with cystic fibrosis and different mutation classes. *J Cyst Fibros*. 2017;16(2):239-45.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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, Patienten von 2–5 Jahren). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6626/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
18. Muhlebach MS, Clancy JP, Heltshe SL, Ziady A, Kelley T, Accurso F, et al. Biomarkers for cystic fibrosis drug development. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):714-23.
 19. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros.* 2015;14(5):580-6.
 20. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco - International non-proprietary name: ivacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0069. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 21.06.2021]
 21. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation: Kalydeco - International non-proprietary name: ivacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0075/G. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-x-0075-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf. [Zugriff am: 21.06.2021]
 22. European Medicines Agency (EMA). Kalydeco (Ivacaftor): An overview of Kalydeco and why it is authorised in the EU. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kalydeco-epar-medicine-overview_en.pdf. [Zugriff am: 21.06.2021]
 23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7316/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7320/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7326/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-586_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7319/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_D-587_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
 28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
 29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf. [Zugriff am: 30.11.2021]
 30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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, Patienten 12- < 24 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
 31. Nährlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Barben J, Bargon J, Blankenstein O, Bremer W, et al. S2-Konsens-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. AWMF online 2013.
 32. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, 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.
 33. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, 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.
 34. Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. Paediatr Respir Rev. 2008;9(3):220-32.

35. Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol.* 2003;28(8):535-45.
36. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(4):378-86.
37. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(5):832-9.
38. Stern M, Ellemunter H, Palm B, Posselt HG, Smaczny C. S1-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
39. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):205-16.
40. 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.
41. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007;62(4):360-7.
42. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens MJ, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PLoS One.* 2013;8(4):e62917.
43. Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(6):569-77.
44. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
45. 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.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-431, D-476, D-477, D-478, D-479, D-480, D-481). Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 7. Januar. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-485/2020-01-07_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-480.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-500). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 21. April. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-514/2020-04-21_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-500.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
48. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(3):271-80.

49. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):148-57.
50. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Skirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2016;15(2):147 - 57.
51. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2019.pdf. [Zugriff am: 14.12.2021]
52. Cystic Fibrosis Trust. UK CF Registry Annual Data Report 2008. 2009.
53. IQVIA. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Analysis of predicted survival in CF patients with at least one F508del-CFTR mutation treated with Kaftrio® for Germany. 2021.
54. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX18-445-106. 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. 2020.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ivacaftor + Ivacaftor-Kombinationen (D-685 bis D-690) - stenografisches Wortprotokoll. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-701/2021-10-11_Wortprotokoll_Ivacaftor_Ivacaftor-Kombinationen_D-685-bis-D-690.pdf. [Zugriff am: 05.11.2021]
56. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf. [Zugriff am: 15.04.2021]
57. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2003;22(6):972-9.
58. Fowler WS. Lung Function Studies; III. Uneven Pulmonary Ventilation in Normal Subjects and in Patients with Pulmonary Disease. *J Appl Physiol.* 1949;2(6):283-99.
59. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J.* 2013;41(3):507-22.
60. Husemann K, Kohlhäufel M. Lung clearance index - Messung und Anwendung. *Der Pneumologe.* 2015;12(6):490-9.
61. Fuchs SI, Eder J, Ellemunter H, Gappa M. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(12):1180-5.
62. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HAWM, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax.* 2008;63(2):129-34.
63. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2008;63(2):135-40.

64. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax*. 2011;66(6):481-8.
65. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, Waltner-Romen M, Steinkamp G, et al. Sensitivity of Lung Clearance Index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir Med*. 2010;104(12):1834-42.
66. Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, Skoric B, Banton G, Adams A-M, et al. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):60-7.
67. Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T, De Boeck K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2014;69(1):39-45.
68. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1216-25.
69. Kraemer R, Baldwin DN, Ammann RA, Frey U, Gallati S. Progression of pulmonary hyperinflation and trapped gas associated with genetic and environmental factors in children with cystic fibrosis. *Respir Res*. 2006;7:138.
70. Kurz JM, Ramsey KA, Rodriguez R, Spycher B, Biner RF, Latzin P, et al. Association of lung clearance index with survival in individuals with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2021.
71. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(4):250-6.
72. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV: BfArM-Stellungnahme. 2012.
73. 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.
74. 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. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
75. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11*. 2002(246):1-190.
76. 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: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar

- unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
78. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8:50-9.
 79. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Rutten-van Mülken M. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:435-44.
 80. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153:345-52.
 81. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-42.
 82. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):921-8.
 83. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 1998;4(6):326-31.
 84. 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 Pulm Med*. 2014;14:26.
 85. Penafortes JTS, Guimarães FS, Moço VJR, Almeida VP, Dias RF, Lopes AJ. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(1):1-6.
 86. 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.
 87. Schmidt A, Wenninger K, Niemann N, Wahn U, Staab D. Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:97.
 88. 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. *Physiother Theory Pract*. 2011;27(8):548-56.
 89. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(8):784-92.
 90. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, 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.
 91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss am 15. Juli 2021 und in Kraft getreten am 28. August 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf. [Zugriff am: 09.09.2021]
 92. Berkers G, van Mourik P, Vonk AM, Kruisselbrink E, Dekkers JF, de Winter-de Groot KM, et al. Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis. *Cell Rep*. 2019;26(7):1701-8 e3.

93. ClinicalTrials.gov. NCT04353817 - Title: 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. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817>. [Zugriff am: 07.12.2021]
94. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT04353817 - Titel: 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. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817>. [Zugriff am: 07.12.2021]
95. E. U. Clinical Trials Register (EU-CTR). 2019-003554-86 - Title: 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). 2021. (07.06.2021). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003554-86/DE>. [Zugriff am: 09.12.2021]
96. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX19-445-116. 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). 2021.
97. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Anwendungsgebiet A - VX19-445-116. 2021.
98. Naehrig S, Chao C-M, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(33-34):564-74.
99. ClinicalTrials.gov. NCT03691779 - Title: Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. 2021. (07.06.2021). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691779>. [Zugriff am: 07.12.2021]
100. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT03691779 - Titel: Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779>. [Zugriff am: 07.12.2021]
101. E. U. Clinical Trials Register (EU-CTR). 2018-001695-38 - Title: 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. 2021. (07.06.2021). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38. [Zugriff am: 09.12.2021]
102. ClinicalTrials.gov. NCT04183790 - Title: 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. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183790>. [Zugriff am: 07.12.2021]
103. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT04183790 - Titel: 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. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790>. [Zugriff am: 07.12.2021]

104. E. U. Clinical Trials Register (EU-CTR). 2019-001827-11 - Title: 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. 2021. (07.06.2021). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11. [Zugriff am: 09.12.2021]
105. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2019-001827-11-GB - Titel: 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. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB>. [Zugriff am: 07.12.2021]
106. ClinicalTrials.gov. NCT04545515 - Title: 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. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545515?term=VX20-445-119&draw=2&rank=1>. [Zugriff am: 07.12.2021]
107. EU-CTR. 2020-001404-42 - Title: A Phase 3b Open label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Ages 6 Years and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). 2021. (07.06.2021). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=VX20-445-119>. [Zugriff am: 07.12.2021]
108. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2020-001404-42-GB - Titel: 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. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB>. [Zugriff am: 07.12.2021]
109. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of ELX/TEZ/IVA in Children 6 Through 11 Years of Age With CF and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021.
110. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Analysis. Study VX19-445-107. Key Safety and Efficacy Results from a 24 Week Interim Analysis of Study 445-107, 30 April 2021. 2021.
111. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Anwendungsgebiet A - VX18-445-106. 2021.
112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7151/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-553_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
113. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1997;41(2):161-5.

114. 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.
115. Sens B, Stern M. *Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012.* 2013.
116. Vogelmeier C, Buhl R, Criece 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. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD).
117. Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland. 2009. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.pdf. [Zugriff am: 03.05.2021]
118. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1187-91.
119. Hayllar KM, Williams SGJ, 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.
120. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1995;332(13):848-54.
121. 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.
122. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med.* 2002;21(9):1271-87.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ⁴⁰] – 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

⁴⁰ 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	Embase Classic+Embase 1947 to 2021 November 12;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2021	
Zeitsegment	1947 to 2021 November 12	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1.	exp elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor/ or exp Trikafta/ or exp Kaftrio/	279
2.	(Trikafta* or Kaftrio*).mp.	97
3.	1 or 2	308
4.	exp Ivacaftor/	2623
5.	Ivacaftor*.mp.	3409
6.	Kalydeco*.mp.	356
7.	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	724
8.	873054-44-5.rn.	2191
9.	4 or 5 or 6 or 7 or 8	3501
10.	exp Tezacaftor/	334
11.	Tezacaftor*.mp.	787
12.	(VX-661 or VX 661 or VX661).mp.	197
13.	1152311-62-0.rn.	317
14.	10 or 11 or 12 or 13	852
15.	exp Elexacaftor/	117
16.	Elexacaftor*.mp.	372
17.	(VX-445 or VX 445 or VX445).mp.	62
18.	2216712-66-0.rn.	101
19.	15 or 16 or 17 or 18	393
20.	9 and 14 and 19	381
21.	3 or 20	403
22.	exp Cystic Fibrosis/	80356
23.	(cystic adj2 fibrosis).mp.	94595
24.	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3610
25.	mucovisc#dosis.mp.	1918
26.	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	2032
27.	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	50
28.	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	98293
29.	21 and 28	358

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to November 12, 2021;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2021	
Zeitsegment	1946 to November, 2021	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1.	(Trikafta* or Kaftrio*).mp.	36
2.	Ivacaftor*.mp.	957
3.	Kalydeco*.mp.	50
4.	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	163
5.	873054-44-5.mp.	4
6.	2 or 3 or 4 or 5	996
7.	Tezacaftor*.mp.	215
8.	(VX-661 or VX 661 or VX661).mp.	36
9.	1152311-62-0.mp.	2
10.	7 or 8 or 9	230
11.	Elexacaftor*.mp.	119
12.	(VX-445 or VX 445 or VX445).mp.	16
13.	2216712-66-0.mp.	0
14.	11 or 12 or 13	125
15.	6 and 10 and 14	122
16.	1 or 15	134
17.	exp Cystic Fibrosis/	37348
18.	(cystic adj2 fibrosis).mp.	54249
19.	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3841
20.	mucovisc#dosis.mp.	1438
21.	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1655
22.	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	25
23.	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	58801
24.	16 and 23	122

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2021; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to November 11, 2021; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2021	
Zeitsegment	October 2021; 2005 to November 11, 2021; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1.	(Trikafta* or Kaftrio*).mp.	3
2.	Ivacaftor*.mp.	477
3.	Kalydeco*.mp.	51
4.	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	101
5.	873054-44-5.mp.	39
6.	2 or 3 or 4 or 5	508
7.	Tezacaftor*.mp.	117
8.	(VX-661 or VX 661 or VX661).mp.	50
9.	1152311-62-0.mp.	16
10.	7 or 8 or 9	137
11.	Elexacaftor*.mp.	38
12.	(VX-445 or VX 445 or VX445).mp.	19
13.	2216712-66-0.mp.	5
14.	11 or 12 or 13	48
15.	6 and 10 and 14	47
16.	1 or 15	47
17.	exp Cystic Fibrosis/	1846
18.	(cystic adj2 fibrosis).mp.	6639
19.	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	132
20.	mucovisc#dosis.mp.	40
21.	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	116
22.	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	0
23.	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	6796
24.	16 and 23	45

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche nach nicht randomisierten Studien entspricht der „Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“. Für die Suchstrategien in den jeweiligen Datenbanken siehe Anhang 4-A1.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.11.2021
Suchstrategie	Kaftrio OR Trikafta OR ((Ivacaftor OR Kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770) AND (Tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (Elexacaftor OR "VX-445" OR "VX 445" OR VX445)) [Other Terms]
Treffer	40

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	15.11.2021
Suchstrategie	Kaftrio OR Trikafta OR ((Ivacaftor OR Kalydeco OR "VX-770" OR "VX 770" OR VX770) AND (Tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (Elexacaftor OR "VX-445" OR VX445 OR "VX 445")) [Search Term]
Treffer	20

Studienregister	WHO – ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	15.11.2021
Suchstrategie	Suche 1: Elexacaftor OR VX-445 OR VX 445 OR VX445 Suche 2: Kaftrio OR Trikafta Suche 3: Ivacaftor AND Tezacaftor AND Elexacaftor Suche 4: Ivacaftor AND Tezacaftor AND VX-445 Suche 5: VX-770 AND VX-661 AND VX-445 [Search Term]
Treffer	Treffer Suche 1: 36 Treffer Suche 2: 14 Treffer Suche 3: 27 Treffer Suche 4: 20 Treffer Suche 5: 19 Treffer gesamt: 116 Treffer dedupliziert: 41

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche nach nicht randomisierten Studien entspricht der „Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“. Für die Suchstrategien in den jeweiligen Registern siehe Anhang 4-B1.

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

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

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

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
(1)	Anonymous. 2020. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta) for cystic fibrosis. Medical letter on drugs and therapeutics, 62(1589):201-202	A8 Publikationstyp
(2)	Anonymous. 2020. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta) for cystic fibrosis. Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 62(1589) (pp 201-202)	A8 Publikationstyp
(3)	Anonymous. 2019. Three modulator drugs are better than two in cystic fibrosis. Archives of Disease in Childhood, 104(1) (pp 75)	A8 Publikationstyp
(4)	Anonymous. 2020. New Drug Hailed as Major Breakthrough in Cystic Fibrosis. American Journal of Medical Genetics. Part A, 182(1):8-9	A8 Publikationstyp
(5)	Aschenbrenner DS. 2020. New Treatment for Cystic Fibrosis. American Journal of Nursing, 120(2):21	A8 Publikationstyp
(6)	Birmingham B.; Rueschhoff A.; Ratti G.; Nesmith A.; Goodwin D.; Grays S.; Flume P.; Solomon G. M.; Cohen L.; Garcia B.. 2021. Short-term effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on lung function and transplant planning in cystic fibrosis patients with advanced lung disease. Journal of Cystic Fibrosis, 20(5) (pp 768-771)	A5 Studientyp
(7)	Bacon D.R.; Stapleton A.; Goralski J.L.; Ebert C.S.; Thorp B.D.; Nouriae M.; Shaffer A.D.; Senior B.A.; Lee S.E.; Zemke A.C.; Kimple A.J.. 2021. Olfaction before and after initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in a cystic fibrosis cohort. International Forum of Allergy and Rhinology.	A1 Population
(8)	Hussar D.A.; Chahine E.B.. 2020. Imipenem monohydrate/cilastatin sodium/relebactam monohydrate, pretomanid, and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Journal of the American Pharmacists Association, 60(2) (pp 411-415)	A8 Publikationstyp
(9)	Lowry S.; Mogayzel P.J.; Oshima K.; Karnsakul W.. 2021. Drug-induced liver injury from elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor. Journal of Cystic Fibrosis.	A5 Studientyp
(10)	McKinzie C.J.; Doligalski C.T.; Lobritto S.J.; Coakley R.D.; Gower W.A.. 2021. Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in liver transplant patients with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis.	A5 Studientyp
(11)	Mederos-Luis E; Gonzalez-Perez R; Poza-Guedes P; Alava-Cruz C; Matheu V; Sanchez-Machin I. 2021. Toxic Epidermal Necrolysis Induced by Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator modulators. Contact Dermatitis. 2021 Nov 03.	A5 Studientyp
(12)	Pallenberg S.T.; Junge S.; Ringshausen F.C.; Sauer-Heilborn A.; Hansen G.; Dittrich A.M.; Tummeler B.; Nietert M.. 2021. CFTR modulation with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis assessed by the beta-adrenergic sweat rate assay. Journal of Cystic Fibrosis.	A1 Population

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

Nr.	Titel	Ausschulssgrund
(1)	Anonymous. 2020. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta) for cystic fibrosis. Medical letter on drugs and therapeutics, 62(1589):201-202	A8 Publikationstyp
(2)	Anonymous. 2020. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta) for cystic fibrosis. Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 62(1589) (pp 201-202)	A8 Publikationstyp
(3)	Anonymous. 2019. Three modulator drugs are better than two in cystic fibrosis. Archives of Disease in Childhood, 104(1) (pp 75)	A8 Publikationstyp
(4)	Anonymous. 2020. New Drug Hailed as Major Breakthrough in Cystic Fibrosis. American Journal of Medical Genetics. Part A, 182(1):8-9	A8 Publikationstyp
(5)	Aschenbrenner DS. 2020. New Treatment for Cystic Fibrosis. American Journal of Nursing, 120(2):21	A8 Publikationstyp
(6)	Birmingham B.; Rueschhoff A.; Ratti G.; Nesmith A.; Goodwin D.; Grays S.; Flume P.; Solomon G. M.; Cohen L.; Garcia B.. 2021. Short-term effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on lung function and transplant planning in cystic fibrosis patients with advanced lung disease. Journal of Cystic Fibrosis, 20(5) (pp 768-771)	A5 Studientyp
(7)	Bacon D.R.; Stapleton A.; Goralski J.L.; Ebert C.S.; Thorp B.D.; Nourai M.; Shaffer A.D.; Senior B.A.; Lee S.E.; Zemke A.C.; Kimple A.J.. 2021. Olfaction before and after initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in a cystic fibrosis cohort. International Forum of Allergy and Rhinology.	A1 Population
(8)	Hussar D.A.; Chahine E.B.. 2020. Imipenem monohydrate/cilastatin sodium/relebactam monohydrate, pretomanid, and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Journal of the American Pharmacists Association, 60(2) (pp 411-415)	A8 Publikationstyp
(9)	Lowry S.; Mogayzel P.J.; Oshima K.; Karnsakul W.. 2021. Drug-induced liver injury from elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor. Journal of Cystic Fibrosis.	A5 Studientyp
(10)	McKinzie C.J.; Doligalski C.T.; Lobritto S.J.; Coakley R.D.; Gower W.A.. 2021. Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in liver transplant patients with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis.	A5 Studientyp
(11)	Mederos-Luis E; Gonzalez-Perez R; Poza-Guedes P; Alava-Cruz C; Matheu V; Sanchez-Machin I. 2021. Toxic Epidermal Necrolysis Induced by Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator modulators. Contact Dermatitis. 2021 Nov 03.	A5 Studientyp
(12)	Pallenberg S.T.; Junge S.; Ringshausen F.C.; Sauer-Heilborn A.; Hansen G.; Dittrich A.M.; Tummeler B.; Nietert M.. 2021. CFTR modulation with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis assessed by the beta-adrenergic sweat rate assay. Journal of Cystic Fibrosis.	A1 Population

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

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

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT03227471	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471	A1 Population
(2)	NCT03506061	Trikafta in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061	A1 Population
(3)	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). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444	A1 Population
(4)	NCT03525548	A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548	A1 Population
(5)	NCT03525574	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574	A1 Population
(6)	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692	A5 Studientyp
(7)	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101	A1 Population
(8)	NCT03691779	Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779	A5 Studientyp
(9)	NCT04038047	A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047	A1 Population
(10)	NCT04043806	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806	
(11)	NCT04056702	Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702	A1 Population
(12)	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). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210	A1 Population
(13)	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). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353	A1 Population
(14)	NCT04058366	Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366	A1 Population
(15)	NCT04105972	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972	A1 Population
(16)	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790	A5 Studientyp
(17)	NCT04362761	A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761	A1 Population
(18)	NCT04378153	Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153	A1 Population
(19)	NCT04509050	Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509050	A1 Population
(20)	NCT04530383	Effects of Metformin on Airway Ion Channel Dysfunction in Cystic Fibrosis-related Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530383	A1 Population
(21)	NCT04537793	Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537793	A1 Population
(22)	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545515	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(23)	NCT04599465	A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599465	A1 Population
(24)	NCT04602468	Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602468	A5 Studientyp
(25)	NCT04613128	The PROMISE Pediatric Study 6 to 11 Years Old. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613128	A5 Studientyp
(26)	NCT04618185	Gut Imaging for Function & Transit in CF - GIFT-CF 3. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04618185	A1 Population
(27)	NCT04684823	The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684823	A1 Population
(28)	NCT04702360	ELX/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients With at Least One F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702360	A5 Studientyp
(29)	NCT04732910	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04732910	A5 Studientyp
(30)	NCT04798014	Home-Reported Outcomes in People With Cystic Fibrosis Taking Highly Effective CFTR Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798014	A1 Population
(31)	NCT04840862	Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840862	A1 Population
(32)	NCT04923464	A Decentralized Study to Evaluate Physical Activity and Cough Frequency Using Wearable Technology in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923464	A1 Population
(33)	NCT04940533	Pharmacokinetics of CFTR Modulators in Pregnant Individuals and in Postpartum Breastfeeding Mothers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04940533	A1 Population
(34)	NCT04969224	A Study to Evaluate ELX/TEZ/IVA on Cough and Physical Activity in Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04969224	A1 Population
(35)	NCT04970225	Cystic Fibrosis Blood Neutrophils. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970225	A1 Population
(36)	NCT04994301	Evaluation of Lung T1-MRI in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04994301	A5 Studientyp
(37)	NCT05033080	A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for F508del and a	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033080	
(38)	NCT05076149	A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive (TCR) CFTR Mutation and No F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05076149	A1 Population
(39)	NCT05111145	A Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05111145	A1 Population
EU-CTR			
(40)	2017-000797-11	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A1 Population
(41)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28	A1 Population
(42)	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 ([...]. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89	A1 Population
(43)	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. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11	A1 Population
(44)	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. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38	A5 Studientyp
(45)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(46)	2018-004652-38	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A1 Population
(47)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A1 Population
(48)	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. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	A1 Population
(49)	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. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	A5 Studientyp
(50)	2019-003455-11	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A1 Population
(51)	2020-001404-42	A Phase 3b Open label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Ages 6 Years and Older Who Are Heterozyg [...]. EU Clinical Trials Register. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001404-42	A5 Studientyp
(52)	2020-002251-38	A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002251-38	A1 Population
(53)	2020-003170-44	A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism. EU Clinical Trials Register. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003170-44	A1 Population
(54)	2020-004885-21	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 2021.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004885-21	
(55)	2020-005224-12	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005224-12	A1 Population
(56)	2021-000694-85	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous [...]. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000694-85	A1 Population
(57)	2021-000712-31	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minima [...]. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000712-31	A1 Population
(58)	2021-001628-16	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cough and Physical Activity in Cystic Fibrosis Subjects 12 Years of Age and Older Who Are Heterozygous for [...]. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001628-16	A1 Population
ICTRP			
(59)	DRKS00023862	Impact of CFTR-modulation with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on the exercise capacity, intestinal and respiratory microbiome, microbial and inflammatory metabolites in cystic fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862	A1 Population
(60)	EUCTR2017-000797-11-BE	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE	A1 Population
(61)	EUCTR2017-000797-11-NL	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL	A1 Population
(62)	EUCTR2018-004652-38-IE	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE	A1 Population
(63)	EUCTR2019-000833-37-DE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DE	
(64)	EUCTR2019-000833-37-DK	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DK	A1 Population
(65)	EUCTR2019-000833-37-GB	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB	A1 Population
(66)	EUCTR2019-001735-31-GB	A study to evaluate the safety and efficacy of VX-445 / Tezacaftor / Ivacaftor in patients suffering from Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB	A1 Population
(67)	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB	A5 Studientyp
(68)	EUCTR2019-003455-11-DE	Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE	A1 falsche Patientenpopulation
(69)	EUCTR2019-003455-11-GB	Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB	A1 Population
(70)	EUCTR2019-003554-86-DE	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 through 11 Years Old With Cystic Fibrosis and F/MF genotypes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE	A5 Studientyp
(71)	EUCTR2020-001404-42-GB	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB	A5 Studientyp
(72)	EUCTR2020-003170-44-BE	A study Evaluating the effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003170-44-BE	A1 Population
(73)	EUCTR2020-005224-12-NL	Kaftrio in cystic fibrosis patients currently using tacrolimus, a drug drug interaction study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005224-12-NL	
(74)	ISRCTN14081521	Can people with cystic fibrosis safely stop taking some of their nebulised treatments if they are established on the new modulator therapy, Kaftrio?. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14081521	A1 Population
(75)	ISRCTN53454974	Real world health outcomes in people with cystic fibrosis after initiation of a new combination treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53454974	A5 Studientyp
(76)	NCT03227471	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227471	A1 Population
(77)	NCT03506061	Trikafta in Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061	A1 Population
(78)	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). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444	A1 Population
(79)	NCT03525548	A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548	A1 Population
(80)	NCT03525574	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574	A1 Population
(81)	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101	A1 Population
(82)	NCT03691779	Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779	A5 Studientyp
(83)	NCT04043806	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043806	A1 Population
(84)	NCT04056702	Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702	
(85)	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). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058210	A1 Population
(86)	NCT04105972	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972	A1 Population
(87)	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. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790	A5 Studientyp
(88)	NCT04362761	A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761	A1 Population
(89)	NCT04509050	Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050	A1 Population
(90)	NCT04537793	Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793	A1 Population
(91)	NCT04599465	A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599465	A1 Population
(92)	NCT04602468	Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602468	A5 Studientyp
(93)	NCT04684823	The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823	A1 Population
(94)	NCT04732910	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910	
(95)	NCT04840862	Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862	A1 Population
(96)	NCT04923464	A Decentralized Study to Evaluate Physical Activity and Cough Frequency Using Wearable Technology in Cystic Fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923464	A1 Population
(97)	NCT04969224	A Study to Evaluate ELX/TEZ/IVA on Cough and Physical Activity in Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969224	A1 Population
(98)	NCT04994301	Evaluation of Lung T1-MRI in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994301	A5 Studientyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT03227471	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471	A1 Population
(2)	NCT03506061	Trikafta in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061	A1 Population
(3)	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). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(4)	NCT03525548	A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548	A1 Population
(5)	NCT03525574	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574	A1 Population
(6)	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692	A5 Studientyp
(7)	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101	A1 Population
(8)	NCT04038047	A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047	A1 Population
(9)	NCT04043806	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806	A1 Population
(10)	NCT04056702	Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702	A1 Population
(11)	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). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210	A1 Population
(12)	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). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353	A1 Population
(13)	NCT04058366	Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366	A1 Population
(14)	NCT04105972	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972	A1 Population
(15)	NCT04362761	A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761	A1 Population
(16)	NCT04378153	Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(17)	NCT04509050	Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509050	A1 Population
(18)	NCT04530383	Effects of Metformin on Airway Ion Channel Dysfunction in Cystic Fibrosis-related Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530383	A1 Population
(19)	NCT04537793	Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537793	A1 Population
(20)	NCT04599465	A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599465	A1 Population
(21)	NCT04602468	Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602468	A5 Studientyp
(22)	NCT04613128	The PROMISE Pediatric Study 6 to 11 Years Old. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613128	A5 Studientyp
(23)	NCT04618185	Gut Imaging for Function & Transit in CF - GIFT-CF 3. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04618185	A1 Population
(24)	NCT04684823	The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684823	A1 Population
(25)	NCT04702360	ELX/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients With at Least One F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702360	A5 Studientyp
(26)	NCT04732910	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04732910	A5 Studientyp
(27)	NCT04798014	Home-Reported Outcomes in People With Cystic Fibrosis Taking Highly Effective CFTR Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798014	A1 Population
(28)	NCT04840862	Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840862	A1 Population
(29)	NCT04923464	A Decentralized Study to Evaluate Physical Activity and Cough Frequency Using Wearable Technology in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923464	A1 Population
(30)	NCT04940533	Pharmacokinetics of CFTR Modulators in Pregnant Individuals and in Postpartum Breastfeeding Mothers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04940533	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(31)	NCT04969224	A Study to Evaluate ELX/TEZ/IVA on Cough and Physical Activity in Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04969224	A1 Population
(32)	NCT04970225	Cystic Fibrosis Blood Neutrophils. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970225	A1 Population
(33)	NCT04994301	Evaluation of Lung T1-MRI in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04994301	A5 Studientyp
(34)	NCT05033080	A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033080	A1 Population
(35)	NCT05076149	A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive (TCR) CFTR Mutation and No F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05076149	A1 Population
(36)	NCT05111145	A Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05111145	A1 Population
EU-CTR			
(37)	2017-000797-11	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A1 Population
(38)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28	A1 Population
(39)	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 ([...]). EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89	A1 Population
(40)	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. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11	A1 Population
(41)	2018-002835-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation [...]. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	
(42)	2018-004652-38	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A1 Population
(43)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A1 Population
(44)	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. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	A1 Population
(45)	2019-003455-11	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A1 Population
(46)	2020-002251-38	A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002251-38	A1 Population
(47)	2020-003170-44	A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism. EU Clinical Trials Register. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003170-44	A1 Population
(48)	2020-004885-21	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004885-21	A1 Population
(49)	2020-005224-12	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005224-12	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(50)	2021-000694-85	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous [...]. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000694-85	A1 Population
(51)	2021-000712-31	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minima [...]. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000712-31	A1 Population
(52)	2021-001628-16	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cough and Physical Activity in Cystic Fibrosis Subjects 12 Years of Age and Older Who Are Heterozygous for [...]. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001628-16	A1 Population
ICTRP			
(53)	DRKS00023862	Impact of CFTR-modulation with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on the exercise capacity, intestinal and respiratory microbiome, microbial and inflammatory metabolites in cystic fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862	A1 Population
(54)	EUCTR2017-000797-11-BE	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE	A1 Population
(55)	EUCTR2017-000797-11-NL	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL	A1 Population
(56)	EUCTR2018-004652-38-IE	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE	A1 Population
(57)	EUCTR2019-000833-37-DE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DE	A1 Population
(58)	EUCTR2019-000833-37-DK	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-DK	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(59)	EUCTR2019-000833-37-GB	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB	A1 Population
(60)	EUCTR2019-001735-31-GB	A study to evaluate the safety and efficacy of VX-445 / Tezacaftor / Ivacaftor in patients suffering from Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB	A1 Population
(61)	EUCTR2019-003455-11-DE	Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE	A1 falsche Patientenpopulation
(62)	EUCTR2019-003455-11-GB	Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB	A1 Population
(63)	EUCTR2019-003554-86-DE	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 through 11 Years Old With Cystic Fibrosis and F/MF genotypes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE	A5 Studientyp
(64)	EUCTR2020-003170-44-BE	A study Evaluating the effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003170-44-BE	A1 Population
(65)	EUCTR2020-005224-12-NL	Kaftrio in cystic fibrosis patients currently using tacrolimus, a drug drug interaction study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005224-12-NL	A1 Population
(66)	ISRCTN14081521	Can people with cystic fibrosis safely stop taking some of their nebulised treatments if they are established on the new modulator therapy, Kaftrio?. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14081521	A1 Population
(67)	ISRCTN53454974	Real world health outcomes in people with cystic fibrosis after initiation of a new combination treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53454974	A5 Studientyp
(68)	NCT03227471	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227471	A1 Population
(69)	NCT03506061	Trikafta in Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061	
(70)	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). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444	A1 Population
(71)	NCT03525548	A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548	A1 Population
(72)	NCT03525574	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574	A1 Population
(73)	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101	A1 Population
(74)	NCT04043806	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043806	A1 Population
(75)	NCT04056702	Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702	A1 Population
(76)	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). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058210	A1 Population
(77)	NCT04105972	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972	A1 Population
(78)	NCT04362761	A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761	A1 Population
(79)	NCT04509050	Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(80)	NCT04537793	Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793	A1 Population
(81)	NCT04599465	A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599465	A1 Population
(82)	NCT04602468	Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602468	A5 Studientyp
(83)	NCT04684823	The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823	A1 Population
(84)	NCT04732910	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910	A5 Studientyp
(85)	NCT04840862	Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862	A1 Population
(86)	NCT04923464	A Decentralized Study to Evaluate Physical Activity and Cough Frequency Using Wearable Technology in Cystic Fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923464	A1 Population
(87)	NCT04969224	A Study to Evaluate ELX/TEZ/IVA on Cough and Physical Activity in Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969224	A1 Population
(88)	NCT04994301	Evaluation of Lung T1-MRI in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994301	A5 Studientyp

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-168 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 4-168 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-168 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX19-445-116 – RCT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die mit einer Minimalfunktion des CFTR-Proteins assoziiert ist <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der PD von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor • Beurteilung der Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Phase-IIIb-Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen im Studienprotokoll: Version 1.1DE, 4.07.2020, Deutschland</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Anforderungen für Schwangerschaftstests auf Grundlage von Rückmeldungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). • Festlegung des Ausmaßes der Belastung und der Risikoschwelle sowie der Strategien zu deren Minimierung auf der Grundlage der Rückmeldungen des BfArM. <p>Version 1.2FR, 05.08.2020, Frankreich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf Grundlage des Feedbacks einer französischen Ethikkommission wurden die Anforderungen für Schwangerschaftstests und Verhütung aktualisiert. • Auf Grundlage des Feedbacks einer französischen Ethikkommission wurde klargestellt, dass eine Vorgeschichte von Alkohol- und Drogenmissbrauch im letzten Jahr nach Ermessen des Prüfarztes bewertet werden kann.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der gesetzlich ernannte und bevollmächtigte Vertreter des Patienten (z. B. Eltern oder gesetzlicher Vertreter) wird eine Einverständniserklärung (ICF)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unterzeichnen und der Patient wird eine Zustimmungserklärung unterzeichnen (sofern zutreffend).</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Bereitschaft und Fähigkeit sich an geplante Visiten, Behandlungspläne, Studieneinschränkungen, Labortests, kontrazeptiven Richtlinien und andere Studienprozesse zu halten. 3. Patienten (männlich und weiblich), die am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung 6 bis einschließlich 11 Jahre alt sind. 4. Patienten, die bei der Screening-Visite ≥ 15 kg ohne Schuhe wiegen. 5. Durch den Prüfarzt bestätigte CF-Diagnose. 6. Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine MF-Mutation aufweisen, die nicht auf Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor anspricht (F/MF-Genotypen): <ul style="list-style-type: none"> • Der Genotyp sollte bei der Screening-Visite bestätigt werden. • Wenn das Ergebnis des Screening des CFTR-Genotyps nicht vor der ersten Dosis des Studienmedikaments vorliegt, kann ein früherer Laborbericht des CFTR-Genotyps zur Feststellung der Teilnahmeberechtigung verwendet werden. • Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und deren Screening-Genotyp die Studientauglichkeit nicht bestätigt, müssen aus der Studie ausgeschlossen werden. 7. Patienten mit einem $FEV_1 \geq 70\%$ des für Alter, Geschlecht und Körpergröße vorhergesagten Normalwertes unter Verwendung der Gleichungen der GLI, wie bei der Spirometrie festgelegt, beim Screening. 8. Patient mit einem $LCI_{2,5} \geq 7,5$ beim Screening. 9. Patienten mit stabiler CF-Erkrankung zu Beginn des Behandlungszeitraums nach Einschätzung des Prüfarztes. 10. Patienten, die bereit sind, eine stabile CF-Medikation (außer CFTR-Modulatoren) für 24 Wochen oder, falls zutreffend, bis zum Safety-Follow-Up beizubehalten. 11. Patienten, die in der Lage sind, Tabletten zu schlucken. 12. Nach Einschätzung des Prüfarztes müssen die Eltern oder der gesetzliche Vertreter in der Lage sein, die Studienvoraussetzungen, -einschränkungen und -anweisungen zu verstehen und die Eltern oder der gesetzliche Vertreter sollten in der Lage sein sicherzustellen, dass der Patient die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienprozeduren einhält und dass der Patient voraussichtlich die Studie wie geplant abschließen wird.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anamnese einer Krankheit oder eines klinischen Zustands, der nach Meinung des Prüferarztes die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung des/der Studienmedikamente(s) an den Patienten darstellen könnte. Dies beinhaltet, ist aber nicht beschränkt auf folgendes: <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante Leberzirrhose mit oder ohne portaler Hypertension. • Transplantation eines festen Organs oder hämatologische Transplantation. • Nach Einschätzung des Prüferarztes Alkohol- oder Drogenmissbrauch im letzten Jahr, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Cannabis, Kokain und Opiate. • Krebs, außer Plattenepithelkarzinom der Haut, Basalzell-Hautkrebs und Zervixkarzinom in situ im Stadium 0 (alle 3 ohne Rezidiv in den letzten 5 Jahren). 2. Jegliche klinisch signifikanten Laboranomalien beim Screening, die die Beurteilung der Studie beeinträchtigen oder ein unangemessenes Risiko für den Patienten darstellen würden (nach Einschätzung des Prüferarztes). 3. Einer der folgenden abnormalen Laborwerte beim Screening: <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin <10 g/dL • Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN • AST, ALT, GGT, ALP $\geq 3 \times$ ULN • Abnorme Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤ 45 mL/min/1,73 m² (berechnet nach der Counahan-Barratt-Gleichung) 4. Eine akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege wie pulmonale Exazerbation oder eine Änderung der Therapie (einschließlich Antibiotika) einer Lungenerkrankung innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments). 5. Lungeninfektion mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des Lungenstaus einhergehen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus). Bei Patienten mit einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>positiven Kultur in der Vorgeschichte wendet der Prüfarzt die folgenden Kriterien an, um festzustellen, ob der Proband frei von einer Infektion mit solchen Organismen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hatte innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung keine positive Atemwegskultur für diese Organismen. • Der Patient hatte mindestens zwei Atemwegskulturen mit negativem Befund für solche Organismen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung, wobei die erste und die letzte Kultur mindestens 3 Monate auseinander liegen müssen und die letzte Kultur innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung liegen muss. <p>6. Eine akute Erkrankung, die nicht im Zusammenhang mit der CF steht (z. B. Gastroenteritis), innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (Tag 1).</p> <p>7. Laufende oder frühere Teilnahme an einer Arzneimittelstudie (einschließlich Studien zur Untersuchung von Elexacaftor mit oder ohne Koadministration mit anderen Studienmedikamenten) innerhalb von 28 Tagen vor der Screening-Visite.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Washout-Periode von 5 terminalen Halbwertszeiten des vorherigen Studienmedikaments oder 28 Tage, je nachdem, was länger war, ist vor der Screening-Visite verstrichen. • Die Dauer der verstrichenen Zeit kann länger sein, wenn dies durch lokale Vorschriften erforderlich ist. <p>8. Verwendung von eingeschränkten Medikamenten innerhalb der angegebenen Dauer vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>9. Schwangere oder stillende Frauen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest zur Screening-Visite und zur Tag 1 Visite vorweisen.</p> <p>10. Der Patient oder ein naher Verwandter des Patienten ist der Prüfarzt oder ein Sub-Prüfarzt, Forschungsassistent, Apotheker, Studienkoordinator oder ein anderer unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligter Mitarbeiter am betreffenden Zentrum.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 34 Zentren in Europa, Nordamerika und Australien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Unabhängig vom Behandlungsarm erhalten die Patienten jeden Tag die gleiche Anzahl von Tabletten, um die Verblindung aufrechtzuerhalten.</p> <p>Studienarm 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <30 kg (Gewicht bei Screening): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg, Kombinationstablette, zwei Tabletten morgens oral einzunehmen und abends oral eine Tablette Ivacaftor 75 mg. ≥30 kg (Gewicht bei Screening): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg, Kombinationstablette, zwei Tabletten morgens oral einzunehmen und abends oral eine Tablette Ivacaftor 150 mg. <p>Studienarm 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> jeweils Placebo-Tablette, oral (Anzahl/Gabe analog Studienarm 1) <p>Es wurde empfohlen, die Studienmedikation mit fetthaltigen Nahrungsmitteln einzunehmen, wie z. B. einer Standardmahlzeit oder Snack von CF-Patienten.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> Absolute Veränderung des LCI_{2,5} von Baseline bis Woche 24. Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration von Baseline bis Woche 24, Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand von UE, klinischen Laborwerten, Standard-12-Kanal-EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie. Andere Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Absolute Veränderung des FEV₁% von Baseline bis Woche 24, Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R von Baseline bis Woche 24.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend. Es gab keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde bzgl. des primären Endpunkts (Absolute Veränderung des LCI _{2,5} von Baseline bis Woche 24) bestimmt. Unter der Annahme einer Standardabweichung (SD) von 1,5 innerhalb der Studienarme und einer Behandlungsdifferenz von -1,0 zwischen dem Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm und dem Placebo-Arm wird pro Behandlungsarm eine Anzahl von 49 Patienten benötigt, die die Behandlung komplett abschließen, um für die Testung der LCI _{2,5} Hypothese eine Power von ungefähr 90% zu haben. Dieser Berechnung liegt ein zweiseitiger 2-Stichproben t-Test zugrunde mit einem Signifikanzniveau von 0,05. Unter der Annahme einer Drop-Out Rate von 10% werden ungefähr 108 Patienten in die Studie aufgenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen waren nicht geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Von Vertex oder einem qualifizierten externen Anbieter computergenerierte Randomisierungscodes.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1. Stratifizierung nach: <ul style="list-style-type: none"> • LCI_{2,5} bestimmt am Tag der Screening-Visite (<10 versus ≥10) und • Gewicht bestimmt am Tag der Screening-Visite (<30 kg versus ≥30 kg)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung mittels eines interaktiven Webdialogsystems (Interactive Web Response System; IWRS); Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden in den Studienzentren aufgenommen. Ein Interactive Web Response System (IWRS) wurde verwendet, um die Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuweisen. Die Randomisierungs-Codes wurden von Vertex oder einem qualifizierten externen Anbieter erstellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten (und ihre Eltern/Betreuer/Begleitpersonen) das Studienpersonal (inklusive Prüfarzt, Monitor und das Studienteam) und Mitarbeiter des Vertex-Studien Teams waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen wurden oral als äußerlich identische Filmtabletten verabreicht. In beiden Studienarmen wurde zudem die gleiche Anzahl an Filmtabletten pro Tag verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Generelle Erwägungen</p> <p>Kontinuierliche Variablen werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), MW, SD, Median, Min und Max.</p> <p>Kategoriale Variablen werden unter Verwendung der Anzahl und des prozentualen Anteils zusammengefasst.</p> <p>Baseline ist, sofern nicht anders angegeben, definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments während der Behandlungsperiode erhoben wurde.</p> <p>Die absolute Veränderung von Baseline wird berechnet als Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert.</p> <p>Die relative Veränderung von Baseline wird berechnet als (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert) / Baseline-Wert.</p> <p>Die TE-Periode umfasst die Zeit von der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder dem Datum des Abschlusses der, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Ungeplante Visiten: Messungen zu außerplanmäßigen Visiten werden wie folgt in die Analyse einbezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In geplanten Visitenfenstern gemäß den festgelegten Regeln für Visitenfenster, • Bei der Ableitung der Baseline und der letzten on-treatment Messung • Bei der Ableitung von Maximal- und Minimalwerten während der TE-Periode sowie von Maximal- und Minimalveränderungen gegenüber dem Baseline-Wert während der TE-Periode bei Sicherheitsanalysen • Bei der Auflistung der Daten der einzelnen Patienten, sofern zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Ausreißer: Es werden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um das Vorhandensein von statistischen Ausreißern zu erkennen oder zu beheben, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Analysepopulationen</p> <p>Das All Subjects Set umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden oder mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für alle Patientenlistings und die Tabellen zur Disposition verwendet, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Das Full Analysis Set umfasst alle randomisierten Patienten, die die entsprechende CFTR-Mutation aufweisen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung der Demografie und der Baseline-Charakteristika verwendet sowie für alle Wirksamkeitsanalysen, bei denen die Patienten entsprechend ihrer Randomisierung analysiert wurden, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Das Safety Set umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für alle Sicherheitsanalysen verwendet, in denen die Patienten gemäß der erhaltenen Behandlung analysiert wurden, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Analysemethoden</p> <p>Die Analyse der absoluten Veränderung von Baseline bis Woche 24 erfolgt mittels eines MMRM. Das MMRM enthält die Visite als festen Effekt, sowie den Baseline LCI_{2,5} und das Körpergewicht an Screening (<30 versus ≥30 kg) als Kovariablen.</p> <p>Kategoriale Variablen werden deskriptiv zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen waren nicht präspezifiziert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	a) Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<ul style="list-style-type: none"> • 60 Patienten wurden dem Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm zugeteilt • 61 Patienten wurden dem Placebo-Arm zugeteilt b) Erhalt der Interventionen <ul style="list-style-type: none"> • 60 Patienten wurden dem Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm zugeteilt • 61 Patienten wurden dem Placebo-Arm zugeteilt c) Analyse des primären Zielkriteriums <ul style="list-style-type: none"> • 60 Patienten wurden dem Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)-Arm zugeteilt • 61 Patienten wurden dem Placebo-Arm zugeteilt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Screening: 28 Tage • Behandlung 24 Wochen • Safety-Follow-Up: 28 Tage • Studienbeginn: 19.06.2020 (Unterzeichnung der Einverständniserklärung des ersten geeigneten Patienten) • Studienende: 17.05.2021 (letzter Patient letzte Visite)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig nach Erreichen der vorgesehenen Behandlungsdauer beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

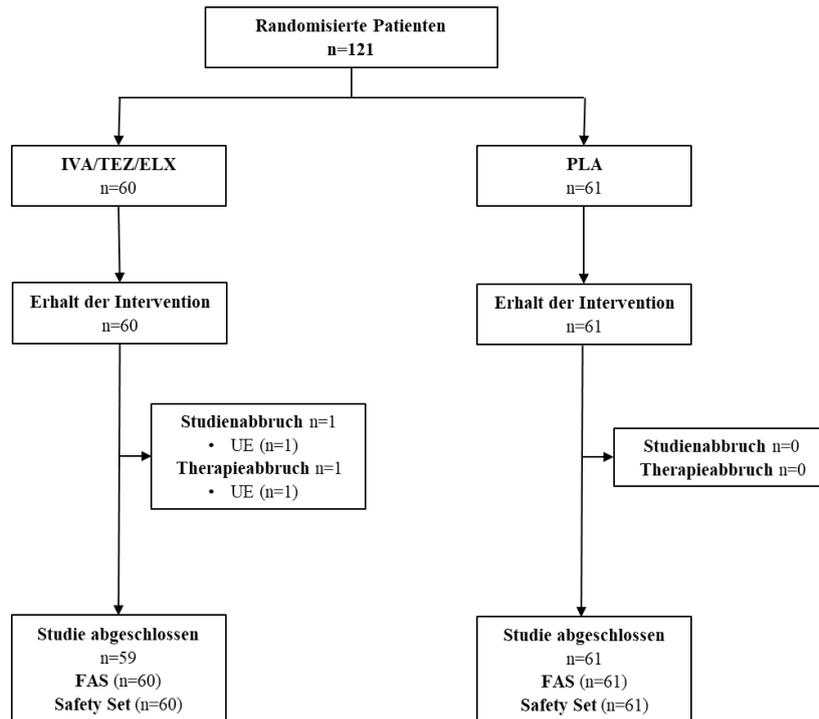


Abbildung 4-52: Flow-Chart der Studie VX19-445-116 – RCT

Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX18-445-106 – weitere Untersuchungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Teil A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der PK von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nach Gabe als Tripel-Kombination <p>Teil B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bis Woche 24 <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Teil A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der PK von Ivacaftor-, Tezacaftor- und Elexacaftor-Metaboliten • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor <p>Teil B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bis Woche 24 • Beurteilung der PK von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor • Beurteilung der PK von Ivacaftor-, Tezacaftor- und Elexacaftor-Metaboliten
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Unverblindete, multizentrische, einarmige Phase-III-Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen im Studienprotokoll:</p> <p>Protokoll (2.0 – 07.06.2019)</p> <p>Aufgrund des Zeitplans galten die Änderungen nur für Teil B der Studie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Endpunkte wurden aktualisiert, um pulmonale Exazerbation und CF-bedingte Hospitalisierungen als sekundäre Endpunkte hinzuzufügen, den explorativen Endpunkt LCI_{5,0} zu entfernen und die Endpunkte FEV₁%, Schweißchlorid-Konzentration und CFQ-R zu Woche 12 zu entfernen. • Die Dosisbegründung und der Gewichts-Cutoff wurden basierend auf den Daten von Teil A der Studie angepasst. Es wurde festgelegt, dass die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gewichtsbasierte Dosierung auf dem Gewicht zu Tag 1 basiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Schwangerschaftstestung und der Anforderungen an die Empfängnisverhütung. • G6PD-Mangel und Hämolyse in der Vorgeschichte wurden als Ausschlusskriterien entfernt; Regeln für die Unterbrechung von Studienmedikamenten wurden aktualisiert. • Aktualisierung der Untersuchungen, um die Anzahl und den Zeitpunkt der DNA-Probe zu ändern; Einführung der Urinanalyse zu zusätzlichen Visiten und weitere Wirksamkeits-/PD-Bewertungen zur ETT-Visite wurden hinzugefügt; doppelte ophthalmologische Untersuchung wurde entfernt und Flexibilität beim Zeitpunkt der erforderlichen ophthalmologischen Untersuchung wurde ermöglicht; eine Blut-Biomarker-Probe (Patienten <17 kg), Drogen- und Alkoholtests und die CFQ-R-Bewertung an Tag 15 wurden entfernt; die FE-1-Baseline-Probenentnahme zu Screening wurde ermöglicht. • Anforderung an eine stabile CF-Erkrankung wurden im Einschlusskriterium 7 hinzugefügt. Außerdem wurde das Ausschlusskriterium 12 als redundant gestrichen und die Verwendung von Screeningdaten aus einer früheren Vertex-Studie zur Bestätigung der Studieneignung wurde untersagt. • Spezifizierung der geplanten Rekrutierungen von Patienten mit F/MF- und F/F-Mutation. • Die Verwendung von pflanzlichen Mitteln und Nahrungsergänzungsmitteln wurde genehmigt ebenso wie der Einsatz von OATP1B1-Substraten bei entsprechender Überwachung. Es wurden zusätzliche Hinweise zur Einnahme von zyklischen Antibiotika, P-gp und CYP2C9-Substraten, Prednison und Bronchodilatoren gegeben. • Aktualisierung der Richtlinien für verpasste Dosen und für die Unterbrechung und das Absetzen von Studienmedikamenten. • Zusätzliche Details zur Wirksamkeits-/PD-Analyse und Baseline-Definition wurden bereitgestellt und die Analysen der FE-1- und IRT-Endpunkte wurden aktualisiert. <p>Protokoll (3.0 – 18.12.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das 120-Minuten Bewertungsfenster vor der Dosis wurde aufgrund von Rückmeldungen aus den Zentren zur Durchführbarkeit und aufgrund von Erfahrungen aus anderen Studien, die zeigen, dass der Zeitpunkt des Bewertungsfensters für die Datenqualität nicht entscheidend ist, entfernt. • Die Einschränkung, dass die Blutentnahme nicht gleichzeitig mit der Schweißchlorid-Entnahme in Teil B durchgeführt werden darf, wurde aufgehoben;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>es wurden keine Auswirkungen auf die Datenqualität erwartet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernung der Anforderung an Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall (gemäß Fridericia's Formel) über dem Schwellenwert, die Behandlung mit dem Studienmedikament abubrechen, in Anbetracht der negativen vollständigen korrigierten QT-Intervall-Ergebnisse.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen, waren geeignet für die Teilnahme an Teil A und Teil B der Studie.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient (oder sein gesetzlich zugewiesener Vertreter) hat eine Einverständniserklärung (ICF) und– sofern zutreffend – eine Zustimmungserklärung unterzeichnet. 2. Patienten (männlich und/oder weiblich), die am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung 6 bis einschließlich 11 Jahre alt sind. 3. Patienten, die bei der Screening-Visite ≥ 15 kg ohne Schuhe gewogen haben. 4. Durch den Prüfarzt bestätigte CF-Diagnose. 5. Patienten, die homozygot für F508del-Mutation (F/F-Genotyp) oder heterozygot für F508del-Mutation sind und eine MF-Mutation aufweisen, die nicht auf Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor anspricht (F/MF-Genotypen): <ul style="list-style-type: none"> • Der Genotyp wurde beim Screening bestätigt. Diese Bewertung musste für Patienten in Teil A, die an Teil B teilnehmen wollten, nicht wiederholt werden. • Wenn das Ergebnis des Screening des CFTR-Genotyps nicht vor der ersten Dosis des Studienmedikaments erhalten wurde, konnte ein früherer Laborbericht des CFTR-Genotyps zur Feststellung der Teilnahmeberechtigung verwendet werden. • Patienten, die rekrutiert wurden und deren Screening-Genotyp die Studientauglichkeit nicht bestätigte, wurden aus der Studie ausgeschlossen. 6. Patienten mit einem $FEV_1 \geq 40\%$ des für Alter, Geschlecht und Körpergröße vorhergesagten Normalwertes unter Verwendung der Gleichungen der GLI beim Screening. Nach Einschätzung des Prüfarztes sollten die Spirometriemessungen, die zur Bestätigung der Teilnahmeberechtigung verwendet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden, die Kriterien der ATS/ERS für Akzeptanz und Wiederholbarkeit erfüllen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Patienten mit stabiler CF-Erkrankung zu Beginn des Behandlungszeitraums nach Einschätzung des Prüfarztes. 8. Patienten, die bereit waren, eine stabile CF-Medikation (außer CFTR-Modulatoren) bis zum 15. Tag (Teil A) oder bis zur 24. Woche (Teil B) oder, falls zutreffend, bis zum Safety-Follow-Up beizubehalten. 9. Patienten, die in der Lage waren, Tabletten zu schlucken. 10. Patientinnen hatten einen negativen Schwangerschaftstest beim Screening. 11. Patientinnen im gebärfähigen Alter, die sexuell aktiv waren, erfüllten die Anforderungen an die Empfängnisverhütung. 12. Fähigkeit des Patienten und dessen gesetzlich zugewiesenen Vertreters (z. B. Eltern oder Erziehungsberechtigte), die Studienvoraussetzungen, -einschränkungen und -anweisungen zu verstehen. Zusicherung des gesetzlich zugewiesenen Vertreters, die Studienprozeduren einzuhalten und die Studie wahrscheinlich wie geplant abzuschließen. <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, konnten nicht an Teil A oder Teil B der Studie teilnehmen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anamnese einer Krankheit oder eines klinischen Zustands, der nach Meinung des Prüferarztes die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung des/der Studienmedikamente(s) an den Patienten darstellen könnte. Dies beinhaltete, war aber nicht beschränkt auf folgendes: <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante Zirrhose mit oder ohne portaler Hypertension. • Transplantation eines festen Organs oder hämatologische Transplantation. • Nach Einschätzung des Prüfarztes Alkohol- oder Drogenmissbrauch im letzten Jahr, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Cannabis, Kokain und Opiate. • Krebs, außer Plattenepithelkarzinom der Haut, Basalzell-Hautkrebs und Zervixkarzinom in situ im Stadium 0 (alle 3 ohne Rezidiv in den letzten 5 Jahren).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="751 275 1385 443">2. Jegliche klinisch signifikanten Laboranomalien beim Screening, die die Beurteilung der Studie beeinträchtigen oder ein unangemessenes Risiko für den Patienten darstellen würden (nach Einschätzung des Prüfarztes). <li data-bbox="751 450 1385 763">3. Einer der folgenden abnormalen Laborwerte beim Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="799 521 1091 555">• Hämoglobin <10 g/dL <li data-bbox="799 562 1145 595">• Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN <li data-bbox="799 602 1219 636">• AST, ALT, GGT, ALP $\geq 3 \times$ ULN <li data-bbox="799 642 1385 763">• Abnorme Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤ 45 mL/min/1,73 m² (berechnet nach der Counahan-Barratt-Gleichung) <li data-bbox="751 770 1385 943">4. Eine akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege wie pulmonale Exazerbation oder eine Änderung der Therapie (einschließlich Antibiotika) einer Lungenerkrankung innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments). <li data-bbox="751 949 1385 1720">5. Lungeninfektion mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des Lungenstaus einhergehen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus). Bei Patienten mit einer positiven Kultur in der Vorgeschichte wandte der Prüfarzt die folgenden Kriterien an, um festzustellen, ob der Proband frei von einer Infektion mit solchen Organismen war: <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="799 1267 1385 1406">• Der Patienten hatte innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Datum der informierten Zustimmung und des Einverständnisses keine positive Atemwegskultur für diese Organismen. <li data-bbox="799 1413 1385 1720">• Der Patient hatte mindestens zwei Atemwegskulturen mit negativem Befund für solche Organismen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung, wobei die erste und die letzte Kultur mindestens 3 Monate auseinander liegen müssen und die letzte Kultur innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung und der Zustimmung. <li data-bbox="751 1727 1385 1854">6. Eine akute Erkrankung, die nicht im Zusammenhang mit der CF steht (z. B. Gastroenteritis), innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (Tag 1). <li data-bbox="751 1861 1385 1966">7. Laufende oder frühere Teilnahme an einer Arzneimittelstudie (einschließlich Studien zur Untersuchung von Elexacaftor mit oder ohne

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Koadministration mit anderen Studienmedikamenten) innerhalb von 28 Tagen vor der Screening-Visite.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Washout-Periode von 5 terminalen Halbwertszeiten des vorherigen Studienmedikaments oder 28 Tage, je nachdem, was länger war, ist vor der Screening-Visite verstrichen. • Die Dauer der verstrichenen Zeit konnte länger sein, wenn dies durch lokale Vorschriften erforderlich war. Hinweis: Die laufende Teilnahme an einer nicht-interventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien) war erlaubt. <p>8. Verwendung von eingeschränkten Medikamenten innerhalb der angegebenen Dauer vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>9. Der Patient oder ein naher Verwandter des Patienten war der Prüfarzt oder ein Sub-Prüfarzt, Forschungsassistent, Apotheker, Studienkoordinator oder anderes Personal, das direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 6 Zentren in den USA für Teil A und 21 Zentren in 5 Ländern (Australien, Irland, Kanada, USA und UK) für Teil B.
5	Interventionen 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 0) • Behandlungsphase (Tag 1 bis Tag 15): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg, Kombinationstablette, eine Tablette morgens oral einzunehmen und abends oral eine Tablette Ivacaftor 75 mg. • Safety-Follow-Up (28 Tage nach der letzte Gabe der Studienmedikation) <p>Teil B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (Tag -28 bis Tag 0) • Behandlungsphase (Tag 1 bis Woche 24): <ul style="list-style-type: none"> ○ Personen <30 kg zu Tag 1: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg, Kombinationstablette, zwei Tabletten morgens oral einzunehmen und abends oral eine Tablette Ivacaftor 75 mg. ○ Personen ≥30 kg zu Tag 1: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg, Kombinationstablette, zwei Tabletten morgens oral einzunehmen und abends oral eine Tablette Ivacaftor 150 mg. • Safety-Follow-Up (28 Tage nach der letzte Gabe der Studienmedikation)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Teil A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ○ PK-Parameter für Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor einschließlich C_{max}, C_{trough}, und $AUC_{0-\tau}$. • Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ PK-Parameter von Ivacaftor-, Tezacaftor- und Elexacaftor-Stoffwechselprodukten einschließlich von C_{max}, C_{trough}, und $AUC_{0-\tau}$. ○ Sicherheit und Verträglichkeit, ermittelt durch UE, klinische Laborwerte, Standard-12-Kanal-EKG, Vitalparameter und Pulsoxymetrie. <p>Teil B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand von UE, klinischen Laborwerten, Standard-12-Kanal-EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie und ophthalmologischen Untersuchungen. • Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Veränderung der FEV₁% von Baseline bis Woche 24, ○ Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration von Baseline bis Woche 24, ○ Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R von Baseline bis Woche 24, ○ Absolute Veränderung des BMI und BMI z-Score von Baseline bis Woche 24, ○ Absolute Veränderung der Körpergröße und des Körpergröße z-Score von Baseline bis Woche 24, ○ Absolute Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewicht z-Score von Baseline bis Woche 24, ○ Bewertung der Medikamentenakzeptanz anhand der Modified Facial Hedonic Scale, ○ Anzahl der pulmonalen Exazerbationen und CF-bedingte Hospitalisierungen bis Woche 24, ○ PK-Parameter und relevante Stoffwechselprodukte von Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor, ○ Absolute Veränderung des LCI_{2,5} von Baseline bis Woche 24. • Explorative Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Veränderung des FE-1-Levels von Baseline zu Woche 24,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Veränderung des Serumlevels von IRT von Baseline zu Woche 24.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Protokoll (2.0 – 07.06.2019) <ul style="list-style-type: none"> • Die Endpunkte wurden aktualisiert, um pulmonale Exazerbation und CF-bedingte Hospitalisierungen als sekundäre Endpunkte hinzuzufügen, den explorativen Endpunkt LCI_{5,0} zu entfernen und die Endpunkte FEV₁%, Schweißchlorid-Konzentration und CFQ-R zu Woche 12 zu entfernen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Teil A: Ungefähr 12 Patienten werden in Teil A aufgenommen. Die Berechnung des Stichprobenumfangs wurde auf der Grundlage der PK von Elexacaftor unter Verwendung von NCA-basierten Parametern, wie Clearance und Verteilungsvolumen, vorgenommen. Basierend auf der bei Erwachsenen beobachteten Variabilität ermöglichen die Daten von 12 Patienten eine Power von 80%, um einen 95%-KI innerhalb von 60% und 140% des geometrischen MW der Clearance für Elexacaftor zu erreichen. Teil B: Die geplante Anzahl an Patienten beträgt ca. 56. Es wird erwartet, dass ca. 45 Patienten Teil B abschließen werden. Die Studie hat eine Wahrscheinlichkeit von mindestens 90%, bei mindestens einem Patienten ein UE zu beobachten, wenn die wahre Inzidenzrate 5% beträgt, und eine Wahrscheinlichkeit von >95%, bei mindestens einem Patienten ein UE zu beobachten, wenn die wahre Inzidenzrate 10% beträgt. Die Wahrscheinlichkeiten wurden unter der Annahme einer Binomialverteilung für die Anzahl der UE mittels der Software SAS berechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen waren nicht geplant.
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 zu Tag 1 ab für Teil B).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht zu Tag 1 ab für Teil B).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht zu Tag 1 ab für Teil B).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	/ Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht zu Tag 1 ab für Teil B).
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>Generelle Erwägungen</p> <p>Die Daten aus Teil A und Teil B werden getrennt analysiert.</p> <p>Kontinuierliche Variablen werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), MW, SD, Median, Min und Max.</p> <p>Kategoriale Variablen werden unter Verwendung von absoluten und relativen Häufigkeiten zusammengefasst.</p> <p>Baseline ist, sofern nicht anders angegeben, definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments im entsprechenden Teil der Studie erhoben wurde.</p> <p>Die absolute Veränderung von Baseline wird berechnet als (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert).</p> <p>Die relative Veränderung von Baseline wird berechnet und in Prozent ausgedrückt als $100\% \times (\text{Post-Baseline-Wert} - \text{Baseline-Wert}) / \text{Baseline-Wert}$.</p> <p>Die TE-Periode für Teil A und Teil B umfasst die Zeit von der ersten Dosis des Studienmedikaments im entsprechenden Teil bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder dem Datum des Abschlusses der Studienteilnahme im entsprechenden Teil, je nachdem, was zuerst eintritt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ungeplante Visiten: Messungen zu außerplanmäßigen Visiten werden wie folgt in die Analyse einbezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In geplanten Visitenfenstern gemäß den festgelegten Regeln für Visitenfenster, • Bei der Ableitung der Baseline und der letzten on-treatment Messung • Bei der Ableitung von Maximal- und Minimalwerten während der TE-Periode sowie von Maximal- und Minimalveränderungen gegenüber dem Baseline-Wert während der TE-Periode bei Sicherheitsanalysen • Bei der Auflistung der Daten der einzelnen Patienten, sofern zutreffend. <p>Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Ausreißer: Es werden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um das Vorhandensein von statistischen Ausreißern zu erkennen oder zu beheben, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Analysepopulationen</p> <p>Das All Subjects Set umfasst alle Patienten, die eingeschlossen wurden oder Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für Patientenlistings und die Tabellen zur Disposition verwendet.</p> <p>Das Safety Set umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit verwendet.</p> <p>Das Full Analysis Set umfasst alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine CFTR-Mutation aufweisen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung der Demografie, der Baseline-Charakteristika, und für die Analyse der Wirksamkeits- und PD-Endpunkte verwendet.</p> <p>Analysemethoden</p> <p>Die Analyse der absoluten Veränderung von Baseline bis Woche 24 erfolgt mittels eines MMRM. Das MMRM enthält die Visite als festen Effekt, sowie den jeweiligen Baseline-Wert des untersuchten Endpunkts und den Genotyp (F/F vs. F/MF) als Kovariablen.</p> <p>Kategoriale Variablen werden deskriptiv zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen waren nicht präspezifiziert. Es wurde eine post-hoc Subgruppenanalyse nach Genotyp (F/F oder F/MF) durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Teil A: d) 16 (Einschluss in die Studie) e) 16 f) 16 Teil B: a) 66 (Einschluss in die Studie) b) 66 c) 66
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Teil A: Studieninitiierung: 02.10.2018 Studienende: 16.01.2019 Teil B: Studieninitiierung: 05.08.2019 Studienende: 07.08.2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig nach Erreichen der vorgesehenen Behandlungsdauer beendet.
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

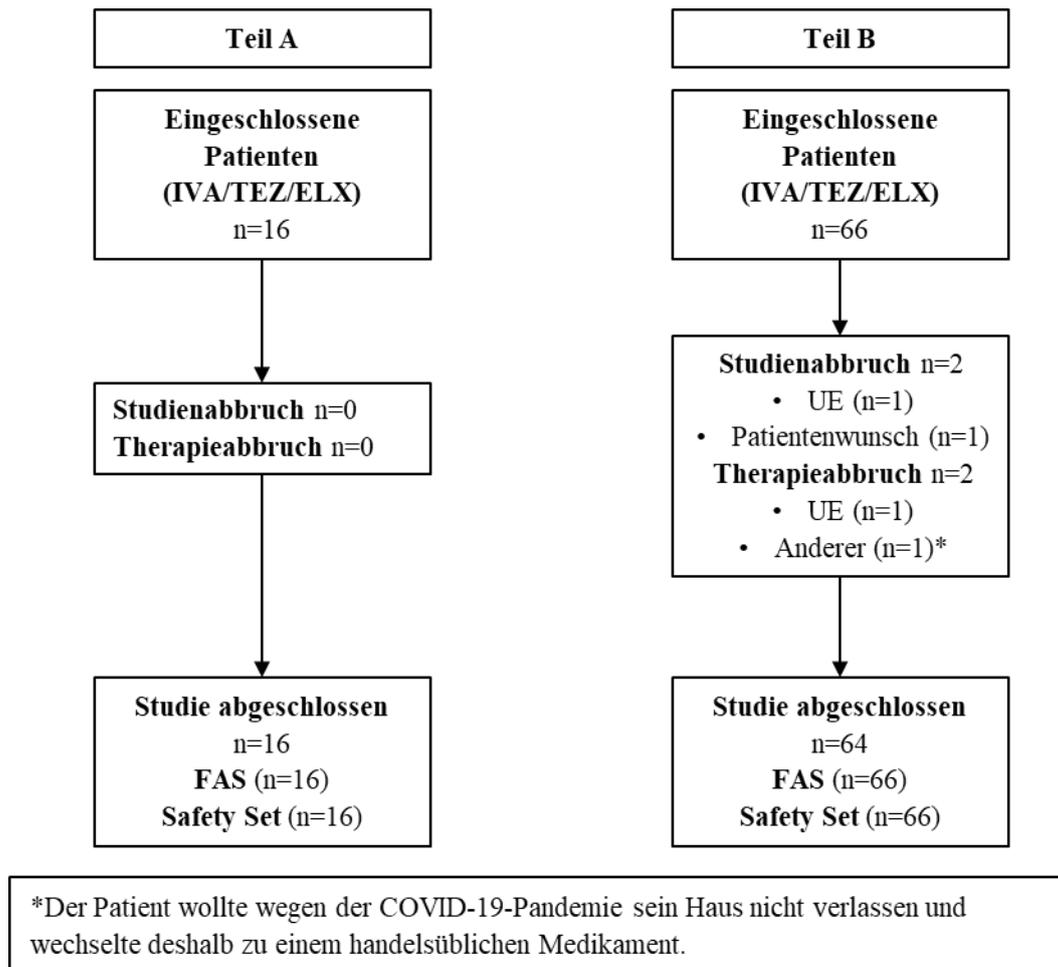


Abbildung 4-53: Flow-Chart der Studie VX18-445-106 – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX19-445-107 – weitere Untersuchungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren <p>Sekundäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und PD von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Unverblindete, multizentrische, einarmige Phase-III-Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zum Zeitpunkt der vorliegenden Interimsanalyse lagen keine Änderungen im Studienprotokoll vor.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient (oder sein gesetzlich zugewiesener Vertreter) hat ein Einverständniserklärung (ICF) und – sofern zutreffend – eine Zustimmungserklärung unterzeichnet. 2. Der Patient ist bereit und in der Lage, die geplanten Visiten, den Behandlungsplan, die Studieneinschränkungen, die Labortests, die Richtlinien zur Empfängnisverhütung und andere Studienverfahren einzuhalten. 3. Der Patient hat die Einwilligung zur Teilnahme an der Hauptstudie (VX18-445-106) nicht widerrufen. 4. Der Patient erfüllt mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Abgeschlossene Behandlung mit dem Studienmedikament in der Hauptstudie. • Unterbrechung der Studienmedikation in der Hauptstudie, aber kein dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation und Studienvisiten wurden bis zur letzten geplanten Visite des Behandlungszeitraums der Hauptstudie absolviert. 5. Bereitschaft, eine stabile CF-Behandlung bis zum Abschluss der Studienteilnahme beizubehalten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anamnese einer Krankheit oder eines klinischen Zustands, der nach Meinung des Prüferarztes die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung des/der Studienmedikamente(s) an den Patienten darstellen könnte. 2. Schwangere Patientinnen oder Patientinnen, die stillen. Weibliche Patienten müssen zur Visite an Tag 1 vor der ersten Dosis des Studienmedikaments einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen. 3. Vorgeschichte von Arzneimittelunverträglichkeiten in der Hauptstudie, die nach Meinung des Prüferarztes ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellen würden (z. B. Allergie oder Überempfindlichkeit gegen das Studienmedikament). 4. Gegenwärtige Teilnahme an einer anderen Arzneimittelstudie als der Hauptstudie. Die Teilnahme an einer nicht-interventionellen Studie und das Screening für eine andere Vertex-Studie sind erlaubt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 21 Zentren in 5 Ländern (Australien, Irland, Kanada, USA und UK).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptstudie (bis Tag 0) • Behandlungsphase (Tag 1 bis Woche 96): <ul style="list-style-type: none"> ○ Personen <30 kg zu Tag 1: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg, Kombinationstablette, zwei Tabletten morgens oral einzunehmen und abends oral eine Tablette Ivacaftor 75 mg. ○ Personen ≥30 kg zu Tag 1: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg, Kombinationstablette, zwei Tabletten morgens oral einzunehmen und abends oral eine Tablette Ivacaftor 150 mg. ○ Falls ein Patient, der zu Tag 1 <30 kg wog, während der Studie an zwei aufeinanderfolgenden Visiten ein Gewicht von ≥30 kg aufweist, wird die Dosis entsprechend angepasst. • Safety-Follow-Up (28 Tage nach der letzte Gabe der Studienmedikation)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand von UE, klinischen Laborwerten, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie und ophthalmologischen Untersuchungen. • Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Veränderung von FEV₁%,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration, ○ Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R, ○ Absolute Veränderung des BMI und BMI z-Score, ○ Anzahl der pulmonalen Exazerbationen und CF-bedingte Hospitalisierungen, ○ Absolute Veränderung des LCI_{2,5}. ○ Absolute Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewicht z-Score, ○ Absolute Veränderung der Körpergröße und des Körpergröße z-Score, • Explorative Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Veränderung des FE-1-Levels, ○ Absolute Veränderung des Serumlevels von IRT
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zum Zeitpunkt der vorliegenden Interimsanalyse lagen keine Änderungen im Studienprotokoll vor.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ziel der Studie ist die Untersuchung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.</p> <p>In dieser offenen Studie werden alle Patienten eingeschlossen, welche die Studienbehandlung in der Hauptstudie beendet haben und die Einschluss-/ Ausschlusskriterien erfüllen. Insgesamt wurde 64 Patienten der 66 Patienten aus der Hauptstudie in diese Studie eingeschlossen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse war zu dem Zeitpunkt geplant, zu dem der letzte Patient 24 Wochen in der Studie behandelt wurde.
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 ab).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht ab).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 ab).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht ab).
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>Generelle Erwägungen</p> <p>Kontinuierliche Variablen werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), MW, SD, Median, Min und Max.</p> <p>Kategoriale Variablen werden unter Verwendung von absoluten und relativen Häufigkeiten zusammengefasst.</p> <p>Baseline ist, sofern nicht anders angegeben, definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie erhoben wurde.</p> <p>Die absolute Veränderung von Baseline wird berechnet als (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert).</p> <p>Die relative Veränderung von Baseline wird berechnet und in Prozent ausgedrückt als $100\% \times (\text{Post-Baseline-Wert} - \text{Baseline-Wert}) / \text{Baseline-Wert}$.</p> <p>Ungeplante Visiten: Messungen zu außerplanmäßigen Visiten werden wie folgt in die Analyse einbezogen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • In geplanten Visitenfenstern gemäß den festgelegten Regeln für Visitenfenster, • Bei der Ableitung der Baseline und der letzten on-treatment Messung • Bei der Ableitung von Maximal- und Minimalwerten während der TE-Periode sowie von Maximal- und Minimalveränderungen gegenüber dem Baseline-Wert während der TE-Periode bei Sicherheitsanalysen • Bei der Auflistung der Daten der einzelnen Patienten, sofern zutreffend. <p>Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Ausreißer: Es werden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um das Vorhandensein von statistischen Ausreißern zu erkennen oder zu beheben, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Multiplizität: Es wird keine Multiplizitätsanpassung vorgenommen, da für die Sicherheitsanalyse kein Hypothesentest geplant ist, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Analysepopulationen</p> <p>Das Open-label Extension All Subjects Set umfasst alle in die offene Verlängerungsstudie eingeschlossenen Patienten. Diese Analysepopulation wird für Patientenlistings und die Tabellen zur Disposition verwendet.</p> <p>Das Open-label Extension Safety Set umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der offenen Verlängerungsstudie erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit verwendet.</p> <p>Das Study 106 Full Analysis Set (106-FAS) umfasst alle Patienten, die auch in das Full Analysis Set der Studie 106 (Teil B) eingeschlossen wurden.</p> <p>Das Open-label Extension Full Analysis Set (OLE-FAS) umfasst alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der offenen Verlängerungsstudie erhalten haben.</p> <p>Das Cumulative TC Set umfasst alle Patienten, die in die Hauptstudie (Teil B) eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und/oder alle Patienten, die mindestens eine Dosis in der offenen Verlängerungsstudie erhalten haben.</p> <p>Analysemethoden</p> <p>Die Analyse der absoluten Veränderung von Baseline erfolgt mittels eines MMRM. Das MMRM enthält die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Visite als festen Effekt, sowie den jeweiligen Baseline-Wert des untersuchten Endpunkts und den Genotyp (F/F vs. F/MF) als Kovariablen. Kategoriale Variablen werden deskriptiv zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht war für den Hautausschlag (UE von besonderem Interesse) präspezifiziert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 64 (Einschluss in die Studie) b) 64 c) 64
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieninitiierung: Im Anschluss an Studie VX18-445-106 Datenschnitt für die Interimsanalyse zu Woche 24 der Verlängerungsstudie (entspricht Behandlungswoche 48): 28.01.2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist derzeit noch laufend.
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

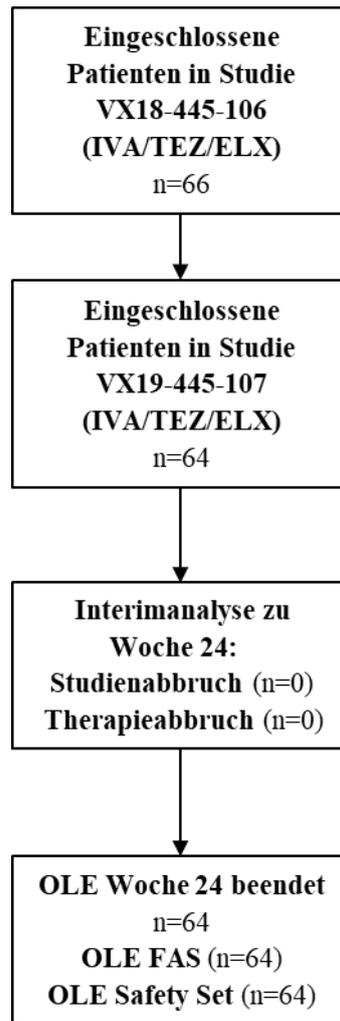


Abbildung 4-54: Flow-Chart der Studie VX19-445-107 – weitere Untersuchungen

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 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX19-445-116

Studie: VX19-445-116

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX19-445-116	
Zusätzliche Analysen der Studie VX19-445-116	

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:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, 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:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen. Weder Patient noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen. Weder Patient noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und mittels eines computergenerierten Randomisierungs-codes erfolgte. Die Zuordnung war weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX19-445-116 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet, einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- **Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5}**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter**
 - absolute Veränderung des BMI
 - absolute Veränderung des BMI z-Score
 - absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score
 - absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
- **Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration**
- **Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens:**
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens:**
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]
- **Mortalität: Anzahl der Todesfälle**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:**
 - Anzahl der Patienten mit UE
 - Anzahl der Patienten mit SUE
 - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)
 - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT**

- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:**
 - **erhöhte Transaminasewerte**

Hautausschlag**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen. Weder Patient noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für keinen der berichteten Endpunkte liegen Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten

Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX18-445-106

Studie: VX18-445-106

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX18-445-106	A
Zusätzliche Analysen der Studie VX18-445-106	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.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- **Morbidität: absolute Veränderung des LCl_{2,5}**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter**
 - absolute Veränderung des BMI
 - absolute Veränderung des BMI z-Score
 - absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score
 - absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
- **Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration**
- **Morbidität: pulmonale Exazerbationen**
 - Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation
 - Anzahl der Patienten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtiger pulmonaler Exazerbation
 - Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
- **Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens:**
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens:**
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]
- **Mortalität: Anzahl der Todesfälle**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:**
 - Anzahl der Patienten mit UE
 - Anzahl der Patienten mit SUE
 - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)

- Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:**
 - erhöhte Transaminasewerte
 - Hautausschlag
 - infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

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.

Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX19-445-107

Studie: VX19-445-107

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX19-445-107	A
Interimsanalyse der Studie VX19-445-107	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.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- **Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5}**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter**
 - absolute Veränderung des BMI
 - absolute Veränderung des BMI z-Score
 - absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
- **Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration**
- **Morbidität: pulmonale Exazerbationen**
 - Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation
 - Anzahl der Patienten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtiger pulmonaler Exazerbation
 - Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
- **Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens:**
 - absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]
- **Mortalität: Anzahl der Todesfälle**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:**
 - Anzahl der Patienten mit UE
 - Anzahl der Patienten mit SUE
 - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)
 - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:**
 - erhöhte Transaminasewerte
 - Hautausschlag
 - infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

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: Ergänzende Unterlagen

Table 2.1.1.1

Summary of Duration of Observation (Weeks) per Endpoint for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Duration of observation (weeks)	ELX/TEZ/IVA N = 37
Overall Study Observation Time	
n	37
Mean (SD)	28.14 (8.63)
Median	24.57
Min, Max	2.00, 43.29
Symptoms (FEV ₁)	
n	36
Mean (SD)	22.19 (12.03)
Median	23.43
Min, Max	2.00, 43.29
Sweat Chloride (mmol/L)	
n	37
Mean (SD)	22.38 (11.17)
Median	24.14
Min, Max	2.00, 40.86
BMI (kg/m ²)	
n	37
Mean (SD)	19.83 (5.54)
Median	23.57
Min, Max	2.00, 25.00
CFQ-R	
n	37
Mean (SD)	22.46 (4.98)
Median	24.29
Min, Max	2.00, 25.00

- Observation duration [weeks] is defined as (date of last observation-first dose date of study drug in Part B+1)/7

- For FEV₁, observation duration is derived from dates of accepted results. For sweat chloride, observation duration is derived from dates of evaluable results. For LCI_{2.5}, observation duration is derived from dates of accepted multiple breath washout results.

Table 2.1.1.1
Summary of Duration of Observation (Weeks) per Endpoint for F/MF - Part B
Full Analysis Set

Duration of observation (weeks)	ELX/TEZ/IVA N = 37
<hr/>	
Weight (kg)	
n	37
Mean (SD)	19.83 (5.54)
Median	23.57
Min, Max	2.00, 25.00
Height (cm)	
n	37
Mean (SD)	19.83 (5.54)
Median	23.57
Min, Max	2.00, 25.00
Modified Facial Hedonic Scale	
n	37
Mean (SD)	22.24 (5.07)
Median	24.29
Min, Max	2.00, 25.00
Pulmonary Exacerbation	
n	37
Mean (SD)	23.75 (3.70)
Median	24.29
Min, Max	2.00, 25.00
LCI _{2.5}	
n	37
Mean (SD)	19.92 (10.63)
Median	23.57
Min, Max	0.14, 40.86

- Observation duration [weeks] is defined as (date of last observation-first dose date of study drug in Part B+1)/7

- For FEV₁, observation duration is derived from dates of accepted results. For sweat chloride, observation duration is derived from dates of evaluable results. For LCI_{2.5}, observation duration is derived from dates of accepted multiple breath washout results.

Table 2.1.1.1
Summary of Duration of Observation (Weeks) per Endpoint for F/MF - Part B
Full Analysis Set

Duration of observation (weeks)	ELX/TEZ/IVA N = 37
Safety	
n	37
Mean (SD)	24.80 (4.28)
Median	24.57
Min, Max	2.00, 28.71

- Observation duration [weeks] is defined as (date of last observation-first dose date of study drug in Part B+1)/7
- For FEV₁, observation duration is derived from dates of accepted results. For sweat chloride, observation duration is derived from dates of evaluable results. For LCI_{2.5}, observation duration is derived from dates of accepted multiple breath washout results.

Table 2.1.2.1
 Summary of Patients with ongoing Antibiotic Medications at Baseline or at Week 24 for F/MF - Part B
 Safety Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
Baseline, N1	37
Subjects with 0 ongoing AB	23 (62.16)
Subjects with 1 ongoing AB	13 (35.14)
Subjects with ≥ 2 ongoing AB	1 (2.70)
Subjects with ≥ 1 ongoing IV AB	0
Week 24, N1	36
Subjects with 0 ongoing AB	25 (69.44)
Subjects with 1 ongoing AB	8 (22.22)
Subjects with ≥ 2 ongoing AB	3 (8.33)
Subjects with ≥ 1 ongoing IV AB	0

- AB: Antibiotic medications are defined as those medications with the ATC level 2 names of "ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE" and "ANTIMYCOBACTERIALS".
 - Antibiotic medications included in this summary refer to those with route being "INTRAMUSCULAR", "INTRAVENOUS", "INTRAVENOUS BOLUS", "NASAL", "ORAL", or "RESPIRATORY (INHALATION)".
 - IV antibiotic medications refer to those with route being "INTRAVENOUS" or "INTRAVENOUS BOLUS".
 - The ongoing antibiotic medications at baseline refer to those with start date < first dose date and end date ≥ first dose date.
 - The ongoing antibiotic medications at Week 24 refer to those with start date < Week 24 visit date and the end date ≥ Week 24 visit date.
 - N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.

Table 2.1.2.2
 Summary of Patients with Antibiotic Medications during the Study for F/MF - Part B
 Safety Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
All subjects	37
Subjects with 0 AB	12 (32.43)
Subjects with 1-3 AB	21 (56.76)
Subjects with ≥ 4 AB	4 (10.81)
Subjects with 0 IV AB	36 (97.30)
Subjects with 1 IV AB	0
Subjects with ≥ 2 IV AB	1 (2.70)
Subjects with 0 ongoing antibiotic medication at baseline	23
Subjects with 0 AB	12 (52.17)
Subjects with 1-3 AB	9 (39.13)
Subjects with ≥ 4 AB	2 (8.70)
Subjects with 0 IV AB	22 (95.65)
Subjects with 1 IV AB	0
Subjects with ≥ 2 IV AB	1 (4.35)

- AB: Antibiotic medications are defined as those medications with the ATC level 2 names of "ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE" and "ANTIMYCOBACTERIALS".
 - Antibiotic medications included in this summary refer to those with route being "INTRAMUSCULAR", "INTRAVENOUS", "INTRAVENOUS BOLUS", "NASAL", "ORAL", or "RESPIRATORY (INHALATION)".
 - IV antibiotic medications refer to those with route being "INTRAVENOUS" or "INTRAVENOUS BOLUS".
 - Antibiotic medications during study refer to those with start date ≤ end date of treatment-emergent period and end date ≥ first dose date.
 - The percentages in this table are calculated based on the number of subjects under each category.

Table 2.1.3.1
Summary of Patients with ongoing Physiotherapies at Baseline or at Week 24 for F/MF - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
Baseline, N1	37
Subjects with 0 ongoing PT	4 (10.81)
Subjects with 1 ongoing PT	29 (78.38)
Subjects with ≥ 2 ongoing PT	4 (10.81)
Week 24, N1	36
Subjects with 0 ongoing PT	3 (8.33)
Subjects with 1 ongoing PT	29 (80.56)
Subjects with ≥ 2 ongoing PT	4 (11.11)

- PT: Physiotherapies refer to the non-pharmacological treatments with preferred names of "Positive expiratory pressure therapy", "Airway secretion clearance therapy", "Positive end-expiratory pressure", or "Physiotherapy chest".

- The ongoing physiotherapy at baseline is defined as a physiotherapy whose start date is prior to first dose date and the end date is ≥ first dose date.

- The ongoing physiotherapy at Week 24 is defined as a physiotherapy whose start date is prior to Week 24 visit date and the end date is ≥ Week 24 visit date.

- N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.

Table 2.1.3.2

Summary of Patients with Physiotherapies during the Study for F/MF - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
All subjects	37
Subjects with 0 PT	4 (10.81)
Subjects with 1 PT	29 (78.38)
Subjects with ≥ 2 PT	4 (10.81)
Subjects with 0 ongoing physiotherapies at baseline	4
Subjects with 0 PT	4 (100.00)
Subjects with 1 PT	0
Subjects with ≥ 2 PT	0

- PT: Physiotherapies refer to the non-pharmacological treatments with preferred names of "Positive expiratory pressure therapy", "Airway secretion clearance therapy", "Positive end-expiratory pressure", or "Physiotherapy chest".

- Physiotherapies during study refer to those with start date ≤ end date of treatment-emergent period and end date ≥ first dose date.

- The percentages in this table are calculated based on the number of subjects under each category.

Table 2.1.4.1
Summary of Patients with Ongoing Inhaled Medications at Baseline or at Week 24 for F/MF - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
Baseline, N1	37
Subjects with 0 ongoing IM	0
Subjects with 1 ongoing IM	2 (5.41)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	35 (94.59)
Week 24, N1	36
Subjects with 0 ongoing IM	0
Subjects with 1 ongoing IM	2 (5.56)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	34 (94.44)

- IM: Inhaled medications refer to those medications for mucolytics (defined as the ATC codes of R05CB or B05CB) and for obstructive airway disease (defined as the ATC code of R03xx). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".
- The ongoing IMs at baseline refer to those IMs with start date < first dose date and end date ≥ first dose date.
- The ongoing IMs at Week 24 refer to those IMs with start date < Week 24 visit date and the end date ≥ Week 24 visit date.
- N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.

Table 2.1.4.2

Summary of Patients with Inhaled Medications during the Study for F/MF - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
All subjects	37
Subjects with 0 IM	0
Subjects with 1 IM	2 (5.41)
Subjects with ≥ 2 IM	35 (94.59)
Subjects with 0 ongoing inhaled medication at baseline	0
Subjects with 0 IM	0
Subjects with 1 IM	0
Subjects with ≥ 2 IM	0

- IM: Inhaled medications refer to those medications for mucolytics (defined as the ATC codes of R05CB or B05CB) and for obstructive airway disease (defined as the ATC code of R03xx). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".

- IMs during study refer to those with start date ≤ end date of treatment-emergent period and end date ≥ first dose date.

- The percentages in this table are calculated based on the number of subjects under each category.

Table 2.1.4.3
Summary of Patients with ongoing Inhaled Medications for Mucolytics at Baseline or at Week 24 for F/MF - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
Baseline, N1	37
Subjects with 0 ongoing IM	0
Subjects with 1 ongoing IM	9 (24.32)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	28 (75.68)
Week 24, N1	36
Subjects with 0 ongoing IM	0
Subjects with 1 ongoing IM	9 (25.00)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	27 (75.00)

- IM: Inhaled medications refer to those medications for mucolytics (defined as the ATC codes of R05CB or B05CB). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".

- The ongoing IMs at baseline refer to those IMs with start date < first dose date and end date ≥ first dose date.

- The ongoing IMs at Week 24 refer to those IMs with start date < Week 24 visit date and the end date ≥ Week 24 visit date.

- N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.

Table 2.1.4.4

Summary of Patients with Inhaled Medications for Mucolytics during the Study for F/MF - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
All subjects	37
Subjects with 0 IM	0
Subjects with 1 IM	9 (24.32)
Subjects with ≥ 2 IM	28 (75.68)
Subjects with 0 ongoing inhaled medication at baseline	0
Subjects with 0 IM	0
Subjects with 1 IM	0
Subjects with ≥ 2 IM	0

- IM: Inhaled medications refer to those medications for mucolytics (defined as the ATC codes of R05CB or B05CB). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".

- IMs during study refer to those with start date ≤ end date of treatment-emergent period and end date ≥ first dose date.

- The percentages in this table are calculated based on the number of subjects under each category.

Table 2.1.4.5

Summary of Patients with ongoing Inhaled Medications for Obstructive Airway Disease at Baseline or at Week 24 for F/MF - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
Baseline, N1	37
Subjects with 0 ongoing IM	3 (8.11)
Subjects with 1 ongoing IM	19 (51.35)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	15 (40.54)
Week 24, N1	36
Subjects with 0 ongoing IM	4 (11.11)
Subjects with 1 ongoing IM	17 (47.22)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	15 (41.67)

- IM: Inhaled medications refer to those medications for obstructive airway disease (defined as the ATC code of R03xx). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".

- The ongoing IMs at baseline refer to those IMs with start date < first dose date and end date ≥ first dose date.

- The ongoing IMs at Week 24 refer to those IMs with start date < Week 24 visit date and the end date ≥ Week 24 visit date.

- N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.

Table 2.1.4.6

Summary of Patients with Inhaled Medications for Obstructive Airway Disease during the Study for F/MF - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
All subjects	37
Subjects with 0 IM	3 (8.11)
Subjects with 1 IM	19 (51.35)
Subjects with ≥ 2 IM	15 (40.54)
Subjects with 0 ongoing inhaled medication at baseline	3
Subjects with 0 IM	3 (100.00)
Subjects with 1 IM	0
Subjects with ≥ 2 IM	0

- IM: Inhaled medications refer to those medications for obstructive airway disease (defined as the ATC code of R03xx). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".

- IMs during study refer to those with start date ≤ end date of treatment-emergent period and end date ≥ first dose date.

- The percentages in this table are calculated based on the number of subjects under each category.

Table 2.1.5.1
 Summary of Patients with Ongoing CF-related Medications at Baseline or at Week 24 for F/MF - Part B
 Safety Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
Baseline, N1	37
Subjects with 0 ongoing CF-related medications	0
Subjects with 1 ongoing CF-related medications	0
Subjects with 2 ongoing CF-related medications	2 (5.41)
Subjects with 3 ongoing CF-related medications	2 (5.41)
Subjects with 4 ongoing CF-related medications	4 (10.81)
Subjects with ≥5 ongoing CF-related medications	29 (78.38)
Week 24, N1	36
Subjects with 0 ongoing CF-related medications	0
Subjects with 1 ongoing CF-related medications	0
Subjects with 2 ongoing CF-related medications	1 (2.78)
Subjects with 3 ongoing CF-related medications	3 (8.33)
Subjects with 4 ongoing CF-related medications	4 (11.11)
Subjects with ≥5 ongoing CF-related medications	28 (77.78)

- CF-related medications: CF co-medications are defined as those medications with
 o ATC level 2 names of "DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES", "DIGESTIVES, INCL. ENZYMES", "ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE", "DRUGS USED IN DIABETES", "BILE AND LIVER THERAPY", "GENERAL NUTRIENTS";
 o or ATC level 3 names of "DRUGS FOR CONSTIPATION", "PROPULSIVES";
 o or ATC level 4 names of "MUCOLYTICS".

In addition, the route of administration for "DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES" and "MUCOLYTICS" requires to be "RESPIRATORY (INHALATION)" and the route for "ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE" requires to be "INTRAMUSCULAR", "INTRAVENOUS", "INTRAVENOUS BOLUS", "NASAL", "ORAL", or "RESPIRATORY (INHALATION)".

- The ongoing CF-related medications at baseline refer to those CF-related medications with start date < first dose date and end date ≥ first dose date.

- The ongoing CF-related medications at Week 24 refer to those CF-related medications with start date < Week 24 visit date and the end date ≥ Week 24 visit date.

- N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.

Table 2.2.1.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	89.76 (17.52)
Week 24	
n	9
mean (SD)	101.18 (7.33)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	9.01 (5.26)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	34
LS mean (SE)	8.84 (1.39)
95% CI of LS mean	(6.03, 11.65)
P-value	<0.0001

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV₁ as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	16.50 (1.77)
Week 24	
n	20
mean (SD)	17.43 (1.71)
Absolute Change at Week 24	
n	20
mean (SD)	1.12 (0.90)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	1.04 (0.17)
95% CI of LS mean	(0.68, 1.39)
P-value	<0.0001

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	-0.21 (0.84)
Week 24	
n	20
mean (SD)	0.13 (0.73)
Absolute Change at Week 24	
n	20
mean (SD)	0.43 (0.44)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	0.39 (0.07)
95% CI of LS mean	(0.24, 0.53)
P-value	<0.0001

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.4
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	36
mean (SD)	104.38 (7.15)
Week 24	
n	18
mean (SD)	42.31 (13.60)
Absolute Change at Week 24	
n	18
mean (SD)	-63.97 (12.01)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	34
LS mean (SE)	-55.29 (1.82)
95% CI of LS mean	(-59.01, -51.57)
P-value	<0.0001

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.5
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	-0.20 (0.87)
Week 24	
n	20
mean (SD)	-0.01 (0.75)
Absolute Change at Week 24	
n	20
mean (SD)	0.25 (0.33)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	0.24 (0.06)
95% CI of LS mean	(0.13, 0.36)
P-value	0.0001

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.6
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	-0.01 (1.03)
Week 24	
n	20
mean (SD)	-0.09 (1.04)
Absolute Change at Week 24	
n	20
mean (SD)	-0.07 (0.17)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	-0.08 (0.04)
95% CI of LS mean	(-0.17, 0.01)
P-value	0.0630

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.7
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	28
mean (SD)	9.34 (1.82)
Week 24	
n	14
mean (SD)	7.98 (1.63)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	-1.22 (1.37)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	-1.28 (0.19)
95% CI of LS mean	(-1.68, -0.89)
P-value	<0.0001

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI_{2.5} as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.8.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Respiration

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	79.05 (17.31)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	86.99 (11.35)
	Median	90.00
	Min, max	56.25, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	7.94 (15.43)
	Median	4.17
	Min, max	-18.75, 45.83
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	85.88 (16.04)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	7.18 (17.95)
	Median	0.00
	Min, max	-58.33, 50.00

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.8.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Respiration

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	89.95 (12.44)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	10.05 (18.21)
	Median	8.33
	Min, max	-25.00, 66.67
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	83.60 (18.44)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	4.84 (20.72)
	Median	8.33
	Min, max	-41.67, 58.33

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.8.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Respiration

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	84.72 (17.32)
	Median	91.67
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	4.17 (19.96)
	Median	4.17
	Min, max	-41.67, 41.67
Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	91.67 (11.49)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	13.10 (14.09)
	Median	8.33
	Min, max	-8.33, 41.67

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	87.39 (19.10)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	90.38 (13.11)
	Median	97.78
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	2.99 (14.36)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 48.89
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	88.89 (16.59)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	0.31 (14.42)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	87.25 (21.03)
	Median	100.00
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	0.65 (20.09)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 44.44
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	93.19 (14.82)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	6.09 (18.11)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	93.98 (11.34)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	6.48 (20.44)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	91.01 (14.32)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	7.94 (18.97)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.8.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Digestion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	79.28 (25.28)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	80.98 (19.06)
	Median	86.67
	Min, max	16.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	1.70 (22.90)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	82.41 (21.80)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	3.70 (24.92)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	83.33 (18.80)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	1.96 (31.72)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 100.00
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	86.02 (22.40)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	4.30 (25.45)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67

Table 2.2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	84.72 (25.97)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	2.78 (25.85)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	77.78 (30.43)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	0.00 (25.82)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	82.58 (21.36)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	86.46 (16.51)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	3.87 (14.89)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	86.73 (18.93)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	4.32 (17.06)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	84.97 (23.19)
	Median	100.00
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	2.61 (20.11)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 66.67
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	86.38 (19.40)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	3.94 (17.10)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	87.04 (19.01)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	3.24 (11.10)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	88.36 (17.38)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	6.88 (18.42)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 66.67

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.8.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	79.78 (13.51)
	Median	83.33
	Min, max	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	80.03 (13.64)
	Median	81.67
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	0.25 (13.96)
	Median	0.00
	Min, max	-47.62, 36.46
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	78.47 (15.57)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	-1.55 (14.04)
	Median	-2.08
	Min, max	-47.62, 37.50

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	80.46 (12.65)
	Median	81.25
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	0.56 (12.86)
	Median	0.00
	Min, max	-20.83, 41.67
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	83.87 (10.08)
	Median	83.33
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	3.49 (10.55)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 25.00

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	85.24 (13.23)
	Median	87.50
	Min, max	54.17, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	3.65 (12.43)
	Median	4.17
	Min, max	-25.00, 25.00
Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	79.76 (15.99)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	-3.26 (19.74)
	Median	-4.17
	Min, max	-47.62, 58.33

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	83.93 (16.66)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	87.26 (14.72)
	Median	93.33
	Min, max	41.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	3.33 (11.41)
	Median	1.39
	Min, max	-27.78, 29.63
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	84.72 (22.86)
	Median	94.44
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	0.31 (19.24)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 44.44

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.8.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	89.87 (11.40)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	4.41 (12.06)
	Median	5.56
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	89.07 (17.89)
	Median	94.44
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	3.05 (13.90)
	Median	0.00
	Min, max	-38.89, 33.33

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.8.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	92.59 (12.65)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	5.56 (8.51)
	Median	0.00
	Min, max	-5.56, 27.78
Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	86.51 (15.57)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	1.85 (12.83)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 27.78

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	70.40 (15.52)
	Median	66.67
	Min, max	28.57, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	70.72 (14.03)
	Median	69.84
	Min, max	38.10, 97.14
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	0.32 (16.59)
	Median	-4.76
	Min, max	-28.57, 49.52
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	71.32 (15.63)
	Median	71.83
	Min, max	28.57, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	0.82 (16.92)
	Median	0.00
	Min, max	-28.57, 52.38

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\ad hoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.8.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Social

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	75.07 (14.41)
	Median	71.43
	Min, max	47.62, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	4.48 (18.42)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 52.38
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	74.73 (18.35)
	Median	71.43
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	3.76 (20.94)
	Median	0.00
	Min, max	-40.48, 52.38

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.8.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Social

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	74.01 (17.54)
	Median	73.81
	Min, max	42.86, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	1.98 (20.44)
	Median	-4.76
	Min, max	-28.57, 42.86
Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	62.68 (21.16)
	Median	57.14
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	-6.25 (23.55)
	Median	-9.52
	Min, max	-42.86, 52.38

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	77.48 (20.87)
	Median	77.78
	Min, max	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	79.41 (17.70)
	Median	86.11
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	1.94 (23.18)
	Median	0.00
	Min, max	-37.78, 69.44
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	79.32 (21.44)
	Median	88.89
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	1.23 (25.86)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 77.78

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	79.41 (20.31)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	1.31 (25.03)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 66.67
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	80.65 (18.36)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	1.43 (26.25)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 77.78

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	82.87 (20.72)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	0.00 (20.20)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 33.33
Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	75.13 (24.82)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	21 (56.76)
	Mean (SD)	-1.06 (27.87)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 66.67

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	79.05 (17.31)
Week 24	
n	21
mean (SD)	91.67 (11.49)
Absolute Change at Week 24	
n	21
mean (SD)	13.10 (14.09)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	7.70 (1.80)
95% CI of LS mean	(4.04, 11.36)
P-value	0.0002

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.8.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	87.39 (19.10)
Week 24	
n	21
mean (SD)	91.01 (14.32)
Absolute Change at Week 24	
n	21
mean (SD)	7.94 (18.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	3.68 (1.65)
95% CI of LS mean	(0.32, 7.05)
P-value	0.0331

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	79.28 (25.28)
Week 24	
n	21
mean (SD)	77.78 (30.43)
Absolute Change at Week 24	
n	21
mean (SD)	0.00 (25.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	1.92 (2.75)
95% CI of LS mean	(-3.73, 7.58)
P-value	0.4909

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	82.58 (21.36)
Week 24	
n	21
mean (SD)	88.36 (17.38)
Absolute Change at Week 24	
n	21
mean (SD)	6.88 (18.42)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	3.69 (1.83)
95% CI of LS mean	(-0.03, 7.42)
P-value	0.0517

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	79.78 (13.51)
Week 24	
n	21
mean (SD)	79.76 (15.99)
Absolute Change at Week 24	
n	21
mean (SD)	-3.26 (19.74)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	0.79 (1.87)
95% CI of LS mean	(-3.03, 4.61)
P-value	0.6762

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	83.93 (16.66)
Week 24	
n	21
mean (SD)	86.51 (15.57)
Absolute Change at Week 24	
n	21
mean (SD)	1.85 (12.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	3.55 (1.42)
95% CI of LS mean	(0.64, 6.45)
P-value	0.0184

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	70.40 (15.52)
Week 24	
n	21
mean (SD)	62.68 (21.16)
Absolute Change at Week 24	
n	21
mean (SD)	-6.25 (23.55)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	1.32 (2.10)
95% CI of LS mean	(-2.95, 5.59)
P-value	0.5344

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	77.48 (20.87)
Week 24	
n	21
mean (SD)	75.13 (24.82)
Absolute Change at Week 24	
n	21
mean (SD)	-1.06 (27.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	1.46 (2.92)
95% CI of LS mean	(-4.47, 7.39)
P-value	0.6197

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.9
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	20 (54.05)

Table 2.2.1.10
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
CFQ-R Domain	
Respiration	
≥15 Absolute Change through Week 24	12 (32.43)
Body	
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (13.51)
Digestion	
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (27.03)
Eat	
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (13.51)
Emotion	
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (10.81)
Physical	
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (16.22)
Social	
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (16.22)
Treatment Burden	
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (16.22)

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	82.88 (13.38)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	88.81 (9.91)
	Median	88.89
	Min, max	56.94, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	5.92 (13.57)
	Median	5.56
	Min, max	-26.39, 31.11
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	84.57 (17.37)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	2.16 (17.28)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 27.78

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	88.89 (11.77)
	Median	91.67
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	6.54 (16.72)
	Median	5.56
	Min, max	-44.44, 38.89
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	85.66 (19.34)
	Median	94.44
	Min, max	27.78, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	4.66 (21.90)
	Median	5.56
	Min, max	-50.00, 38.89

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Respiration

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	88.84 (13.19)
	Median	94.44
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	6.44 (17.85)
	Median	11.11
	Min, max	-38.89, 33.33
Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	97.42 (4.49)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	14.60 (13.18)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 38.89

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	81.38 (23.72)
	Median	100.00
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	83.15 (18.58)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	1.77 (14.51)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 36.11
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	83.64 (21.16)
	Median	94.44
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	0.62 (15.92)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	82.35 (21.73)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	1.96 (17.19)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	83.15 (18.34)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	2.15 (16.58)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	86.57 (15.71)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	4.63 (14.62)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	77.78 (24.49)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	1.52 (27.71)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 55.56

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	75.38 (21.30)
	Median	77.78
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	81.20 (13.31)
	Median	82.22
	Min, max	46.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	5.83 (14.67)
	Median	2.78
	Min, max	-22.22, 50.00
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	81.79 (15.06)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	6.79 (16.43)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	33 (89.19)
	Mean (SD)	79.12 (15.90)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (89.19)
	Mean (SD)	4.71 (16.67)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	82.80 (17.17)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	9.32 (16.75)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	80.56 (16.13)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	6.48 (17.92)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56
Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	78.28 (15.52)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	4.04 (16.99)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	80.63 (20.98)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	83.57 (18.85)
	Median	93.33
	Min, max	26.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	2.94 (16.69)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 40.00
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	82.41 (22.87)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	1.39 (21.22)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 50.00

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	33 (89.19)
	Mean (SD)	82.32 (22.02)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (89.19)
	Mean (SD)	3.03 (20.60)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	83.33 (22.36)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	4.30 (14.25)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	86.11 (21.80)
	Median	100.00
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	6.94 (23.53)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00
Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	78.79 (25.29)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	0.76 (24.39)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	86.85 (9.75)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	87.71 (8.50)
	Median	90.00
	Min, max	71.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	0.86 (10.29)
	Median	1.67
	Min, max	-21.67, 29.33
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	87.41 (11.47)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	0.19 (11.43)
	Median	3.33
	Min, max	-33.33, 20.00

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	89.61 (10.27)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	2.94 (12.73)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 33.33
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	88.39 (9.88)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	0.86 (11.12)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 33.33

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	88.33 (12.47)
	Median	90.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	0.83 (12.94)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 33.33
Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	82.95 (12.28)
	Median	86.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	-2.50 (14.40)
	Median	-6.67
	Min, max	-26.67, 33.33

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	79.58 (16.25)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	83.37 (10.01)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	3.79 (14.31)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	80.71 (15.80)
	Median	80.56
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	1.39 (15.57)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	83.33 (13.75)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	4.25 (17.30)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	84.95 (13.32)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	6.45 (17.63)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	81.02 (16.86)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	0.46 (22.10)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44
Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	87.37 (12.02)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	8.08 (13.79)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	88.96 (15.22)
	Median	95.83
	Min, max	25.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	94.27 (6.31)
	Median	95.83
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	5.30 (13.32)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 57.50
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	94.56 (7.51)
	Median	97.92
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	5.44 (12.75)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 45.83

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	96.08 (6.40)
	Median	100.00
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	6.37 (14.19)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 58.33
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	92.88 (16.57)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	2.69 (18.40)
	Median	0.00
	Min, max	-62.50, 58.33

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	96.18 (5.75)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	5.21 (15.16)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 62.50
Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	94.13 (8.50)
	Median	100.00
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	5.87 (18.53)
	Median	0.00
	Min, max	-20.83, 62.50

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.1.11.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: School

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	80.41 (20.43)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	84.40 (13.77)
	Median	87.50
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	4.00 (13.84)
	Median	0.00
	Min, max	-17.78, 48.33
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	84.26 (13.18)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	4.40 (15.62)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 41.67

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	86.27 (16.65)
	Median	91.67
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	6.13 (16.06)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 66.67
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	84.32 (16.60)
	Median	91.67
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	4.75 (16.85)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	80.21 (19.00)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	-1.04 (20.31)
	Median	0.00
	Min, max	-41.67, 50.00
Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	83.59 (20.93)
	Median	91.67
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	2.90 (18.73)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 58.33

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	59.61 (26.60)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	62.95 (22.20)
	Median	64.44
	Min, max	2.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	3.34 (17.70)
	Median	2.22
	Min, max	-44.44, 37.78
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	58.95 (25.03)
	Median	55.56
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	-1.70 (19.37)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 33.33

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	63.73 (21.07)
	Median	66.67
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	4.08 (21.25)
	Median	5.56
	Min, max	-44.44, 55.56
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	64.52 (25.57)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	3.76 (19.53)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	63.43 (30.29)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	2.55 (24.95)
	Median	5.56
	Min, max	-44.44, 44.44
Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	62.63 (26.46)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	5.05 (18.38)
	Median	5.56
	Min, max	-33.33, 55.56

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	76.04 (12.22)
	Median	80.00
	Min, max	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	76.65 (9.82)
	Median	76.67
	Min, max	58.33, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	0.61 (12.29)
	Median	1.67
	Min, max	-41.67, 24.44
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	75.00 (12.59)
	Median	73.33
	Min, max	40.00, 93.33
Absolute change at Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	-1.11 (15.82)
	Median	0.00
	Min, max	-53.33, 26.67

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	76.37 (12.98)
	Median	76.67
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	0.49 (15.70)
	Median	6.67
	Min, max	-46.67, 26.67
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	79.52 (13.74)
	Median	80.00
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	3.60 (15.37)
	Median	6.67
	Min, max	-40.00, 26.67

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	79.44 (10.93)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	24 (64.86)
	Mean (SD)	1.94 (13.11)
	Median	3.33
	Min, max	-40.00, 20.00
Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	75.15 (10.73)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	1.52 (10.48)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 20.00

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	59.26 (34.83)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	37 (100.00)
	Mean (SD)	71.25 (25.64)
	Median	75.00
	Min, max	13.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	11.81 (27.00)
	Median	13.33
	Min, max	-58.33, 66.67
Week 4	n (%)	36 (97.30)
	Mean (SD)	68.52 (34.68)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (94.59)
	Mean (SD)	7.62 (29.25)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.1

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 8	n (%)	34 (91.89)
	Mean (SD)	67.65 (33.32)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (89.19)
	Mean (SD)	11.11 (34.02)
	Median	0.00
	Min, max	-100.00, 66.67
Week 12	n (%)	31 (83.78)
	Mean (SD)	67.74 (32.75)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	30 (81.08)
	Mean (SD)	10.00 (31.74)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 37
Week 16	n (%)	23 (62.16)
	Mean (SD)	69.57 (30.01)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (62.16)
	Mean (SD)	13.04 (39.87)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	74.24 (32.42)
	Median	83.33
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	22 (59.46)
	Mean (SD)	24.24 (32.82)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:00

Table 2.2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	82.88 (13.38)
Week 24	
n	22
mean (SD)	97.42 (4.49)
Absolute Change at Week 24	
n	22
mean (SD)	14.60 (13.18)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	6.34 (1.47)
95% CI of LS mean	(3.36, 9.32)
P-value	0.0001

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	81.38 (23.72)
Week 24	
n	22
mean (SD)	77.78 (24.49)
Absolute Change at Week 24	
n	22
mean (SD)	1.52 (27.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	2.04 (1.92)
95% CI of LS mean	(-1.87, 5.94)
P-value	0.2967

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	75.38 (21.30)
Week 24	
n	22
mean (SD)	78.28 (15.52)
Absolute Change at Week 24	
n	22
mean (SD)	4.04 (16.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	5.73 (1.53)
95% CI of LS mean	(2.61, 8.84)
P-value	0.0007

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	80.63 (20.98)
Week 24	
n	22
mean (SD)	78.79 (25.29)
Absolute Change at Week 24	
n	22
mean (SD)	0.76 (24.39)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	3.22 (2.55)
95% CI of LS mean	(-1.97, 8.42)
P-value	0.2159

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	86.85 (9.75)
Week 24	
n	22
mean (SD)	82.95 (12.28)
Absolute Change at Week 24	
n	22
mean (SD)	-2.50 (14.40)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	0.38 (1.38)
95% CI of LS mean	(-2.42, 3.18)
P-value	0.7844

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	79.58 (16.25)
Week 24	
n	22
mean (SD)	87.37 (12.02)
Absolute Change at Week 24	
n	22
mean (SD)	8.08 (13.79)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	3.40 (1.54)
95% CI of LS mean	(0.26, 6.54)
P-value	0.0345

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	88.96 (15.22)
Week 24	
n	22
mean (SD)	94.13 (8.50)
Absolute Change at Week 24	
n	22
mean (SD)	5.87 (18.53)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	5.45 (0.99)
95% CI of LS mean	(3.39, 7.51)
P-value	<0.0001

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	80.41 (20.43)
Week 24	
n	22
mean (SD)	83.59 (20.93)
Absolute Change at Week 24	
n	22
mean (SD)	2.90 (18.73)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	3.52 (1.69)
95% CI of LS mean	(0.07, 6.96)
P-value	0.0456

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	59.61 (26.60)
Week 24	
n	22
mean (SD)	62.63 (26.46)
Absolute Change at Week 24	
n	22
mean (SD)	5.05 (18.38)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	3.98 (2.63)
95% CI of LS mean	(-1.36, 9.31)
P-value	0.1394

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	37
mean (SD)	76.04 (12.22)
Week 24	
n	22
mean (SD)	75.15 (10.73)
Absolute Change at Week 24	
n	22
mean (SD)	1.52 (10.48)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS mean (SE)	0.98 (1.42)
95% CI of LS mean	(-1.92, 3.88)
P-value	0.4969

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Baseline	
n	36
mean (SD)	59.26 (34.83)
Week 24	
n	22
mean (SD)	74.24 (32.42)
Absolute Change at Week 24	
n	22
mean (SD)	24.24 (32.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	36
LS mean (SE)	12.46 (3.69)
95% CI of LS mean	(4.96, 19.96)
P-value	0.0019

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.12
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	20 (54.05)

Table 2.2.1.13
>15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 37 n (%)
Respiration	
>15 Absolute Change through Week 24	11 (29.73)
Body	
>15 Absolute Change through Week 24	8 (21.62)
Digestion	
>15 Absolute Change through Week 24	6 (16.22)
Eat	
>15 Absolute Change through Week 24	9 (24.32)
Emotion	
>15 Absolute Change through Week 24	3 (8.11)
Health Perceptions	
>15 Absolute Change through Week 24	10 (27.03)
Physical	
>15 Absolute Change through Week 24	6 (16.22)
School	
>15 Absolute Change through Week 24	8 (21.62)
Treatment Burden	
>15 Absolute Change through Week 24	8 (21.62)
Vitality	
>15 Absolute Change through Week 24	2 (5.41)
Weight	
>15 Absolute Change through Week 24	16 (43.24)

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.1.14
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 37
Total number of days (years) of the PEx analysis period	6151 (18.3)
Pulmonary exacerbations	
Number of subjects with events, n (%)	4 (10.81)
Total number of events	4
Observed event rate per year	0.22
Pulmonary exacerbations requiring hospitalization	
Number of subjects with events, n (%)	1 (2.70)
Total number of events	1
Observed event rate per year	0.05
Pulmonary exacerbations requiring IV antibiotic therapy	
Number of subjects with events, n (%)	1 (2.70)
Total number of events	1
Observed event rate per year	0.05

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.
- Observed event rate per year = total number of events * 336 / total number of days of the PEx analysis period.

Table 2.2.1.15.1
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
Any Pulmonary Exacerbation	
Overall	
Subjects with Events	4 (10.81)
Subjects Censored	33 (89.19)
Event-free time (weeks)	
75 percent subjects	-
50 percent subjects (Median)	-
25 percent subjects	-

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.1.16.1
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
Any Pulmonary Exacerbation	
Overall	
Subjects with Events	1 (2.70)
Subjects Censored	36 (97.30)
Event-free time (weeks)	
75 percent subjects	-
50 percent subjects (Median)	-
25 percent subjects	-

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation requiring hospitalization during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.1.17.1
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
Any Pulmonary Exacerbation	
Overall	
Subjects with Events	1 (2.70)
Subjects Censored	36 (97.30)
Event-free time (weeks)	
75 percent subjects	-
50 percent subjects (Median)	-
25 percent subjects	-

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation requiring IV antibiotics during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.1.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%)	0.0061
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.0155
Sex (Male vs. Female)	0.0724
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.5409
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.0219

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline ppFEV₁ as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.1.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	77.81 (12.80)
Week 24	
n	4
mean (SD)	95.01 (5.03)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	10.81 (4.81)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	18
LS mean (SE)	13.75 (2.24)
95% CI of LS mean	(9.04, 18.46)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV₁ as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.1.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	103.82 (10.38)
Week 24	
n	5
mean (SD)	106.11 (4.47)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	7.58 (5.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	3.09 (1.24)
95% CI of LS mean	(0.53, 5.65)
P-value	0.0201

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV₁ as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	86.23 (18.25)
Week 24	
n	7
mean (SD)	99.01 (6.13)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	8.28 (5.40)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	5.98 (1.65)
95% CI of LS mean	(2.45, 9.51)
P-value	0.0026

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV₁ as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	93.91 (16.17)
Week 24	
n	2
mean (SD)	108.77 (7.49)
Absolute Change at Week 24	
n	2
mean (SD)	11.60 (5.40)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	13.54 (2.10)
95% CI of LS mean	(9.20, 17.88)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV₁ as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	95.21 (16.70)
Week 24	
n	0
mean (SD)	--
Absolute Change at Week 24	
n	0
mean (SD)	--
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	10.55 (2.61)
95% CI of LS mean	(4.89, 16.21)
P-value	0.0015

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV₁ as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	86.04 (17.46)
Week 24	
n	9
mean (SD)	101.18 (7.33)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	9.01 (5.26)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	6.87 (1.45)
95% CI of LS mean	(3.81, 9.93)
P-value	0.0002

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV₁ as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	90.02 (19.45)
Week 24	
n	5
mean (SD)	99.80 (9.91)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	8.84 (6.56)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS mean (SE)	9.45 (1.62)
95% CI of LS mean	(6.14, 12.75)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV₁ as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	89.06 (11.59)
Week 24	
n	4
mean (SD)	102.89 (2.31)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	9.24 (4.04)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	6.88 (2.86)
95% CI of LS mean	(0.32, 13.43)
P-value	0.0420

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV₁ as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline <10

ELX/TEZ/IVA
N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV₁ as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline ≥10

ELX/TEZ/IVA
N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV₁ as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.1.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	85.77 (20.21)
Week 24	
n	3
mean (SD)	99.67 (7.44)
Absolute Change at Week 24	
n	3
mean (SD)	6.40 (5.75)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	4.88 (2.66)
95% CI of LS mean	(-0.97, 10.73)
P-value	0.0937

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV₁ as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	92.48 (15.33)
Week 24	
n	6
mean (SD)	101.93 (7.86)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	10.32 (4.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	21
LS mean (SE)	11.84 (1.56)
95% CI of LS mean	(8.65, 15.04)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV₁ as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%)	0.4418
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.0180
Sex (Male vs. Female)	0.3292
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.5352
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.5569

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	16.39 (1.49)
Week 24	
n	12
mean (SD)	17.51 (1.64)
Absolute Change at Week 24	
n	12
mean (SD)	1.34 (1.06)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	1.23 (0.27)
95% CI of LS mean	(0.65, 1.82)
P-value	0.0004

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	16.63 (2.08)
Week 24	
n	8
mean (SD)	17.30 (1.91)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.80 (0.47)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	0.79 (0.14)
95% CI of LS mean	(0.50, 1.07)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	15.46 (1.31)
Week 24	
n	12
mean (SD)	16.73 (1.73)
Absolute Change at Week 24	
n	12
mean (SD)	1.38 (1.04)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	1.08 (0.26)
95% CI of LS mean	(0.53, 1.64)
P-value	0.0007

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	17.72 (1.44)
Week 24	
n	8
mean (SD)	18.47 (1.06)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.73 (0.43)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	1.07 (0.20)
95% CI of LS mean	(0.66, 1.49)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	16.91 (1.52)
Week 24	
n	5
mean (SD)	18.14 (1.55)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.66 (0.42)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	0.98 (0.22)
95% CI of LS mean	(0.54, 1.43)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	16.22 (1.90)
Week 24	
n	15
mean (SD)	17.19 (1.74)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	1.28 (0.97)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	1.16 (0.23)
95% CI of LS mean	(0.66, 1.65)
P-value	0.0002

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	16.82 (1.77)
Week 24	
n	14
mean (SD)	17.58 (1.85)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	1.22 (1.00)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	0.99 (0.26)
95% CI of LS mean	(0.43, 1.54)
P-value	0.0020

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	15.63 (1.51)
Week 24	
n	6
mean (SD)	17.07 (1.42)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	0.90 (0.59)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	6
LS mean (SE)	0.75 (0.19)
95% CI of LS mean	(0.36, 1.14)
P-value	0.0008

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.
 - N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.
- N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	15.97 (1.64)
Week 24	
n	9
mean (SD)	17.62 (1.98)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	1.24 (0.98)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	9
LS mean (SE)	1.32 (0.20)
95% CI of LS mean	(0.92, 1.73)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	16.86 (1.79)
Week 24	
n	11
mean (SD)	17.27 (1.54)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	1.03 (0.86)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	0.99 (0.17)
95% CI of LS mean	(0.66, 1.32)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.3.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $> 90\%$)	0.4340
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥ 30 kg)	0.2416
Sex (Male vs. Female)	0.3339
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.8747
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥ 10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.9584

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	-0.20 (0.73)
Week 24	
n	12
mean (SD)	0.21 (0.77)
Absolute Change at Week 24	
n	12
mean (SD)	0.48 (0.43)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	0.49 (0.08)
95% CI of LS mean	(0.33, 0.66)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	-0.21 (0.97)
Week 24	
n	8
mean (SD)	0.02 (0.69)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.35 (0.46)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	0.31 (0.08)
95% CI of LS mean	(0.14, 0.48)
P-value	0.0008

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	-0.45 (0.96)
Week 24	
n	12
mean (SD)	0.03 (0.85)
Absolute Change at Week 24	
n	12
mean (SD)	0.60 (0.48)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	0.49 (0.11)
95% CI of LS mean	(0.26, 0.71)
P-value	0.0003

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	0.08 (0.57)
Week 24	
n	8
mean (SD)	0.29 (0.51)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.18 (0.19)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	0.33 (0.08)
95% CI of LS mean	(0.17, 0.49)
P-value	0.0002

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	0.02 (0.58)
Week 24	
n	5
mean (SD)	0.25 (0.39)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.19 (0.25)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	0.39 (0.10)
95% CI of LS mean	(0.19, 0.60)
P-value	0.0003

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	-0.36 (0.96)
Week 24	
n	15
mean (SD)	0.09 (0.82)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	0.51 (0.46)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	0.45 (0.09)
95% CI of LS mean	(0.27, 0.64)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	-0.07 (0.78)
Week 24	
n	14
mean (SD)	0.20 (0.80)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	0.44 (0.43)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	0.40 (0.08)
95% CI of LS mean	(0.23, 0.57)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	-0.57 (0.92)
Week 24	
n	6
mean (SD)	-0.03 (0.54)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	0.40 (0.50)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	6
LS mean (SE)	0.29 (0.13)
95% CI of LS mean	(0.00, 0.57)
P-value	0.0524

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline <10

ELX/TEZ/IVA
N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline ≥ 10

ELX/TEZ/IVA
N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	-0.49 (0.84)
Week 24	
n	9
mean (SD)	0.04 (0.81)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	0.43 (0.37)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	9
LS mean (SE)	0.48 (0.10)
95% CI of LS mean	(0.28, 0.67)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	-0.01 (0.80)
Week 24	
n	11
mean (SD)	0.21 (0.68)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	0.43 (0.50)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	0.40 (0.08)
95% CI of LS mean	(0.25, 0.56)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline BMI z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.4.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $> 90\%$)	0.7074
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥ 30 kg)	0.8500
Sex (Male vs. Female)	0.1216
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.7394
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥ 10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.3231

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	19
mean (SD)	106.13 (6.52)
Week 24	
n	10
mean (SD)	42.15 (10.22)
Absolute Change at Week 24	
n	10
mean (SD)	-65.10 (12.53)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	19
LS mean (SE)	-55.14 (2.58)
95% CI of LS mean	(-60.57, -49.71)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	102.41 (7.50)
Week 24	
n	8
mean (SD)	42.50 (17.75)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-62.56 (12.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-54.73 (2.84)
95% CI of LS mean	(-61.06, -48.40)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	19
mean (SD)	105.45 (6.75)
Week 24	
n	12
mean (SD)	41.17 (10.58)
Absolute Change at Week 24	
n	12
mean (SD)	-66.33 (11.02)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-56.74 (2.61)
95% CI of LS mean	(-62.32, -51.16)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	103.18 (7.59)
Week 24	
n	6
mean (SD)	44.58 (19.32)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-59.25 (13.52)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-53.03 (2.06)
95% CI of LS mean	(-57.36, -48.70)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	105.73 (6.94)
Week 24	
n	5
mean (SD)	52.00 (13.02)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-56.40 (9.30)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	-48.78 (3.40)
95% CI of LS mean	(-56.12, -41.44)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	21
mean (SD)	103.40 (7.31)
Week 24	
n	13
mean (SD)	38.58 (12.30)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	-66.88 (11.93)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	-58.87 (2.01)
95% CI of LS mean	(-63.08, -54.65)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	105.19 (7.17)
Week 24	
n	14
mean (SD)	43.36 (14.65)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	-64.11 (12.85)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	26
LS mean (SE)	-53.73 (2.33)
95% CI of LS mean	(-58.57, -48.88)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	9
mean (SD)	101.94 (6.90)
Week 24	
n	4
mean (SD)	38.63 (9.73)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	-63.50 (10.03)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	-56.12 (3.71)
95% CI of LS mean	(-64.70, -47.54)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline <10

ELX/TEZ/IVA
N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline ≥ 10

ELX/TEZ/IVA
N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	14
mean (SD)	105.21 (7.33)
Week 24	
n	8
mean (SD)	44.75 (13.00)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-61.75 (11.10)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	-56.05 (2.16)
95% CI of LS mean	(-60.73, -51.38)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	103.84 (7.15)
Week 24	
n	10
mean (SD)	40.35 (14.44)
Absolute Change at Week 24	
n	10
mean (SD)	-65.75 (12.98)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	-54.77 (2.91)
95% CI of LS mean	(-60.97, -48.58)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline sweat chloride as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.5.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $> 90\%$)	0.5781
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥ 30 kg)	0.3854
Sex (Male vs. Female)	0.5133
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.4266
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥ 10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.8506

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	0.00 (0.56)
Week 24	
n	12
mean (SD)	0.21 (0.44)
Absolute Change at Week 24	
n	12
mean (SD)	0.29 (0.35)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	0.27 (0.08)
95% CI of LS mean	(0.11, 0.42)
P-value	0.0023

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	-0.45 (1.10)
Week 24	
n	8
mean (SD)	-0.35 (1.00)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.20 (0.31)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	0.16 (0.06)
95% CI of LS mean	(0.04, 0.28)
P-value	0.0105

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	-0.43 (1.02)
Week 24	
n	12
mean (SD)	-0.21 (0.86)
Absolute Change at Week 24	
n	12
mean (SD)	0.35 (0.40)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	0.29 (0.09)
95% CI of LS mean	(0.11, 0.47)
P-value	0.0029

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	0.07 (0.56)
Week 24	
n	8
mean (SD)	0.28 (0.44)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.11 (0.13)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	0.17 (0.05)
95% CI of LS mean	(0.06, 0.27)
P-value	0.0026

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	0.02 (0.81)
Week 24	
n	5
mean (SD)	-0.04 (0.94)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.09 (0.08)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	0.20 (0.06)
95% CI of LS mean	(0.08, 0.32)
P-value	0.0020

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	-0.35 (0.90)
Week 24	
n	15
mean (SD)	0.00 (0.71)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	0.31 (0.37)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	0.28 (0.07)
95% CI of LS mean	(0.13, 0.43)
P-value	0.0009

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	-0.08 (0.72)
Week 24	
n	14
mean (SD)	0.09 (0.68)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	0.24 (0.34)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	0.23 (0.07)
95% CI of LS mean	(0.09, 0.38)
P-value	0.0032

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	-0.54 (1.17)
Week 24	
n	6
mean (SD)	-0.24 (0.91)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	0.28 (0.34)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	6
LS mean (SE)	0.22 (0.08)
95% CI of LS mean	(0.04, 0.40)
P-value	0.0189

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline <10

ELX/TEZ/IVA
N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline ≥ 10

ELX/TEZ/IVA
N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	-0.30 (0.85)
Week 24	
n	9
mean (SD)	0.10 (0.49)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	0.26 (0.34)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	9
LS mean (SE)	0.29 (0.06)
95% CI of LS mean	(0.17, 0.42)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	-0.14 (0.90)
Week 24	
n	11
mean (SD)	-0.11 (0.92)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	0.25 (0.34)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	0.18 (0.08)
95% CI of LS mean	(0.00, 0.35)
P-value	0.0459

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline weight z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.6.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $> 90\%$)	0.5568
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥ 30 kg)	0.9351
Sex (Male vs. Female)	0.5605
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.7450
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥ 10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.0716

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	0.31 (0.83)
Week 24	
n	12
mean (SD)	0.16 (0.61)
Absolute Change at Week 24	
n	12
mean (SD)	-0.09 (0.16)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	-0.03 (0.06)
95% CI of LS mean	(-0.17, 0.11)
P-value	0.6105

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	-0.39 (1.14)
Week 24	
n	8
mean (SD)	-0.47 (1.45)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-0.05 (0.18)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	-0.04 (0.03)
95% CI of LS mean	(-0.11, 0.03)
P-value	0.2717

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	-0.17 (1.21)
Week 24	
n	12
mean (SD)	-0.31 (1.10)
Absolute Change at Week 24	
n	12
mean (SD)	-0.09 (0.16)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	-0.04 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.16, 0.07)
P-value	0.4403

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	0.17 (0.77)
Week 24	
n	8
mean (SD)	0.24 (0.92)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-0.04 (0.18)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	-0.06 (0.04)
95% CI of LS mean	(-0.14, 0.02)
P-value	0.1317

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	0.12 (1.18)
Week 24	
n	5
mean (SD)	-0.14 (1.56)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-0.05 (0.16)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	-0.06 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.16, 0.03)
P-value	0.2001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	-0.11 (0.93)
Week 24	
n	15
mean (SD)	-0.07 (0.89)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	-0.08 (0.17)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-0.10 (0.04)
95% CI of LS mean	(-0.18, -0.02)
P-value	0.0172

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	0.05 (0.94)
Week 24	
n	14
mean (SD)	0.01 (1.02)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	-0.10 (0.16)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	-0.11 (0.06)
95% CI of LS mean	(-0.24, 0.01)
P-value	0.0677

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	-0.18 (1.29)
Week 24	
n	6
mean (SD)	-0.32 (1.16)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-0.02 (0.18)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	6
LS mean (SE)	-0.02 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.11, 0.08)
P-value	0.7430

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline ≥ 10

ELX/TEZ/IVA
N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	0.19 (1.17)
Week 24	
n	9
mean (SD)	0.25 (1.05)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-0.08 (0.21)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	9
LS mean (SE)	-0.10 (0.04)
95% CI of LS mean	(-0.18, -0.01)
P-value	0.0232

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	-0.15 (0.93)
Week 24	
n	11
mean (SD)	-0.37 (1.00)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	-0.07 (0.13)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	-0.06 (0.03)
95% CI of LS mean	(-0.12, 0.00)
P-value	0.0343

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline height z-score as covariate.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.7.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $> 90\%$)	0.5905
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥ 30 kg)	0.4180
Sex (Male vs. Female)	0.2852
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.0009
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥ 10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.5235

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline LCI_{2.5} as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	15
mean (SD)	9.88 (1.86)
Week 24	
n	8
mean (SD)	8.35 (2.12)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-1.53 (1.63)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-1.59 (0.28)
95% CI of LS mean	(-2.19, -0.99)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI_{2.5} as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	13
mean (SD)	8.71 (1.63)
Week 24	
n	6
mean (SD)	7.49 (0.37)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-0.72 (0.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	-1.34 (0.27)
95% CI of LS mean	(-1.93, -0.74)
P-value	0.0004

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI_{2.5} as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	15
mean (SD)	9.13 (1.83)
Week 24	
n	9
mean (SD)	8.41 (1.93)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-0.84 (0.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	-1.03 (0.23)
95% CI of LS mean	(-1.56, -0.51)
P-value	0.0018

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI_{2.5} as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	13
mean (SD)	9.57 (1.86)
Week 24	
n	5
mean (SD)	7.21 (0.23)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-1.82 (1.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	-2.00 (0.14)
95% CI of LS mean	(-2.31, -1.69)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI_{2.5} as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	11
mean (SD)	8.96 (1.97)
Week 24	
n	1
mean (SD)	6.94 (-)
Absolute Change at Week 24	
n	1
mean (SD)	-0.35 (-)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	-1.75 (0.39)
95% CI of LS mean	(-2.56, -0.93)
P-value	0.0002

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI_{2.5} as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	17
mean (SD)	9.58 (1.74)
Week 24	
n	13
mean (SD)	8.06 (1.67)
Absolute Change at Week 24	
n	12
mean (SD)	-1.29 (1.41)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-1.29 (0.24)
95% CI of LS mean	(-1.82, -0.77)
P-value	0.0002

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI_{2.5} as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	20
mean (SD)	9.28 (1.83)
Week 24	
n	8
mean (SD)	8.45 (2.04)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-0.79 (0.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	19
LS mean (SE)	-1.29 (0.23)
95% CI of LS mean	(-1.79, -0.79)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI_{2.5} as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	8
mean (SD)	9.46 (1.94)
Week 24	
n	6
mean (SD)	7.35 (0.52)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-1.90 (1.92)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	-1.63 (0.40)
95% CI of LS mean	(-2.59, -0.67)
P-value	0.0054

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI_{2.5} as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI_{2.5} as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
- N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI_{2.5} as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	10
mean (SD)	9.31 (1.93)
Week 24	
n	6
mean (SD)	7.70 (0.82)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-0.69 (0.57)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	-1.25 (0.21)
95% CI of LS mean	(-1.71, -0.79)
P-value	0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI_{2.5} as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	18
mean (SD)	9.35 (1.82)
Week 24	
n	8
mean (SD)	8.19 (2.08)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	-1.67 (1.73)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-1.60 (0.26)
95% CI of LS mean	(-2.16, -1.04)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline LCI_{2.5} as covariate. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.9275
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.2549
Sex (Male vs. Female)	0.3938
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.0957
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.3285

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.7862
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.5355
Sex (Male vs. Female)	0.1478
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.2744
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.1656

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.7437
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.4784
Sex (Male vs. Female)	0.2762
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.4241
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.9644

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.1695
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.6189
Sex (Male vs. Female)	0.5488
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.8757
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.2103

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.7725
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.7281
Sex (Male vs. Female)	0.9057
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.5589
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.9004

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.5165
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.4925
Sex (Male vs. Female)	0.1598
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.0399
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.4047

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.0906
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.3630
Sex (Male vs. Female)	0.3339
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.4127
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.6889

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.1877
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.9037
Sex (Male vs. Female)	0.0943
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.8668
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.5441

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (18.54)
	Median	75.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	87.88 (12.23)
	Median	93.33
	Min, max	56.25, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	12.88 (17.13)
	Median	13.33
	Min, max	-18.75, 45.83
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	83.75 (20.32)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	8.75 (22.37)
	Median	12.50
	Min, max	-58.33, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	90.74 (13.97)
	Median	95.83
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	13.89 (21.96)
	Median	12.50
	Min, max	-25.00, 66.67
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	88.24 (14.45)
	Median	91.67
	Min, max	41.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	12.75 (18.89)
	Median	16.67
	Min, max	-33.33, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	90.38 (13.11)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	12.18 (15.82)
	Median	16.67
	Min, max	-8.33, 41.67
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	89.88 (13.55)
	Median	95.83
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	13.10 (15.23)
	Median	16.67
	Min, max	-8.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.82 (14.87)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.96 (10.49)
	Median	87.50
	Min, max	60.42, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	2.13 (11.01)
	Median	0.00
	Min, max	-14.58, 29.17
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	88.54 (7.98)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	5.21 (10.49)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	89.06 (10.85)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	5.73 (12.06)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	77.98 (21.58)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	-4.76 (19.26)
	Median	-4.17
	Min, max	-41.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	78.03 (19.82)
	Median	83.33
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	-5.30 (20.84)
	Median	-8.33
	Min, max	-41.67, 33.33
Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	95.24 (4.45)
	Median	91.67
	Min, max	91.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	13.10 (12.60)
	Median	8.33
	Min, max	8.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	78.33 (17.61)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	85.69 (13.08)
	Median	90.83
	Min, max	56.25, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	7.35 (15.36)
	Median	5.42
	Min, max	-18.75, 45.83
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	83.33 (18.00)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	5.70 (19.85)
	Median	0.00
	Min, max	-58.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Respiration

Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	89.35 (13.35)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	11.11 (21.39)
	Median	8.33
	Min, max	-25.00, 66.67
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	82.81 (21.83)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	5.73 (21.67)
	Median	4.17
	Min, max	-33.33, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	84.03 (22.88)
	Median	91.67
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	2.08 (20.45)
	Median	4.17
	Min, max	-41.67, 33.33
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	90.38 (11.71)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	12.82 (14.68)
	Median	8.33
	Min, max	-8.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	79.90 (17.45)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	88.53 (9.05)
	Median	89.58
	Min, max	68.75, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	8.63 (15.97)
	Median	3.33
	Min, max	-14.58, 45.83
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	88.73 (13.48)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	8.82 (15.99)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Respiration

Weight at baseline ≥ 30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	90.63 (11.74)
	Median	95.83
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	8.85 (14.42)
	Median	8.33
	Min, max	-16.67, 41.67
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	84.44 (14.73)
	Median	91.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	3.89 (20.38)
	Median	8.33
	Min, max	-41.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	85.42 (10.13)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	6.25 (20.14)
	Median	8.33
	Min, max	-25.00, 41.67
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	93.75 (11.57)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	13.54 (14.04)
	Median	8.33
	Min, max	0.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	78.33 (18.58)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	83.97 (12.02)
	Median	87.50
	Min, max	60.42, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	5.64 (12.99)
	Median	2.08
	Min, max	-12.50, 27.08
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	84.44 (14.04)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	6.11 (12.78)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	88.69 (12.91)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	11.31 (16.86)
	Median	8.33
	Min, max	-16.67, 41.67
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	79.76 (19.81)
	Median	87.50
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	2.38 (18.32)
	Median	4.17
	Min, max	-33.33, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	77.50 (23.59)
	Median	87.50
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	0.00 (25.15)
	Median	-4.17
	Min, max	-41.67, 41.67
Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	90.00 (13.69)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	11.67 (19.18)
	Median	8.33
	Min, max	-8.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	79.55 (16.81)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	89.05 (10.65)
	Median	90.83
	Min, max	56.25, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	9.51 (17.01)
	Median	5.42
	Min, max	-18.75, 45.83
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	86.90 (17.59)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	7.94 (21.16)
	Median	0.00
	Min, max	-58.33, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	90.83 (12.36)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	9.17 (19.48)
	Median	4.17
	Min, max	-25.00, 66.67
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	86.76 (17.19)
	Median	91.67
	Min, max	41.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	6.86 (22.87)
	Median	8.33
	Min, max	-41.67, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	89.88 (8.76)
	Median	91.67
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	7.14 (15.63)
	Median	8.33
	Min, max	-16.67, 33.33
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	92.19 (11.17)
	Median	95.83
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	13.54 (12.87)
	Median	8.33
	Min, max	-8.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	79.32 (17.81)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	85.48 (12.03)
	Median	87.50
	Min, max	56.25, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	6.16 (15.54)
	Median	3.33
	Min, max	-18.75, 45.83
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	84.88 (17.46)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	5.56 (17.90)
	Median	0.00
	Min, max	-58.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	88.78 (13.53)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	9.94 (18.71)
	Median	8.33
	Min, max	-25.00, 66.67
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	81.41 (18.90)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	2.56 (21.57)
	Median	0.00
	Min, max	-41.67, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Respiration

Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	85.42 (16.86)
	Median	91.67
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	3.75 (20.50)
	Median	4.17
	Min, max	-41.67, 41.67
Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	90.56 (12.94)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	12.78 (14.39)
	Median	8.33
	Min, max	-8.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	78.33 (16.76)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	91.08 (8.44)
	Median	93.75
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	12.75 (14.82)
	Median	7.50
	Min, max	0.00, 45.83
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	88.89 (11.02)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	12.04 (18.22)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	93.75 (7.39)
	Median	95.83
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	10.42 (17.68)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 41.67
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	95.00 (11.18)
	Median	100.00
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	16.67 (10.21)
	Median	16.67
	Min, max	8.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	81.25 (21.92)
	Median	87.50
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	6.25 (19.69)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 33.33
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	94.44 (6.80)
	Median	95.83
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	13.89 (14.59)
	Median	8.33
	Min, max	0.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
LCI_{2.5} at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	73.89 (20.86)
	Median	75.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	86.69 (11.10)
	Median	87.50
	Min, max	60.42, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	12.81 (18.38)
	Median	8.33
	Min, max	-11.67, 45.83
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	85.00 (18.95)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	11.11 (24.53)
	Median	16.67
	Min, max	-58.33, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	88.69 (10.13)
	Median	87.50
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	13.10 (23.05)
	Median	12.50
	Min, max	-16.67, 66.67
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	86.31 (15.19)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	10.71 (18.90)
	Median	8.33
	Min, max	-16.67, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	79.17 (23.65)
	Median	91.67
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	5.00 (23.96)
	Median	4.17
	Min, max	-41.67, 41.67
Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	92.71 (11.30)
	Median	95.83
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	15.63 (14.39)
	Median	8.33
	Min, max	0.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	82.58 (13.83)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	87.20 (11.77)
	Median	90.83
	Min, max	56.25, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	4.62 (12.43)
	Median	4.17
	Min, max	-18.75, 27.08
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	86.51 (14.06)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	4.37 (11.06)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	90.83 (14.02)
	Median	95.83
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	7.92 (14.17)
	Median	8.33
	Min, max	-25.00, 41.67
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	81.37 (20.94)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	0.00 (21.45)
	Median	8.33
	Min, max	-41.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	88.69 (10.13)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	3.57 (17.52)
	Median	4.17
	Min, max	-25.00, 25.00
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	91.03 (12.01)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	11.54 (14.25)
	Median	8.33
	Min, max	-8.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	92.22 (14.01)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	91.53 (11.86)
	Median	98.89
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	-0.69 (8.76)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 31.11
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	90.56 (14.09)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	-1.67 (9.72)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	87.04 (23.57)
	Median	100.00
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	-4.94 (19.88)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	94.77 (11.19)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	3.27 (12.28)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	92.31 (12.33)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	0.85 (10.60)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	91.27 (13.90)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	2.38 (13.20)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	81.70 (22.89)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	89.02 (14.70)
	Median	97.22
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	7.32 (18.33)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 48.89
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	86.81 (19.55)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	2.78 (18.81)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	87.50 (18.54)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	6.94 (18.98)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	91.27 (18.58)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	9.52 (23.41)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	95.96 (10.27)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	13.13 (27.13)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	90.48 (16.27)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	19.05 (24.61)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	84.44 (21.45)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	89.22 (14.40)
	Median	97.50
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	4.78 (17.01)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 48.89
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	87.13 (19.34)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	0.58 (16.76)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	83.95 (26.19)
	Median	100.00
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	0.62 (25.42)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 44.44
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	94.44 (16.73)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	9.72 (22.54)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	95.37 (10.00)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	11.11 (24.16)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 66.67
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	94.02 (12.52)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	11.97 (20.52)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	90.85 (15.83)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	91.73 (11.71)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.88 (10.57)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 31.11
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	90.85 (13.17)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (11.79)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	90.97 (12.97)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	0.69 (12.48)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	91.85 (12.92)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	2.22 (11.27)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	92.59 (12.83)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	1.85 (15.59)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	86.11 (16.53)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	1.39 (15.07)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	90.37 (15.06)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	89.93 (13.33)
	Median	97.22
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-0.44 (10.27)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 30.56
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	89.63 (13.59)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-0.74 (11.48)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	87.30 (15.63)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-2.38 (15.82)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	88.10 (20.19)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-1.59 (12.97)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	95.56 (10.73)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	2.22 (11.48)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33
Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	80.00 (18.26)
	Median	66.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	2.22 (19.88)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	85.35 (21.52)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	90.68 (13.27)
	Median	98.89
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	5.33 (16.40)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 48.89
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	88.36 (18.75)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	1.06 (16.44)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	87.22 (24.52)
	Median	100.00
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	2.78 (22.76)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 44.44
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	97.39 (6.25)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	12.42 (19.60)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	92.86 (12.02)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	9.52 (24.98)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	94.44 (11.48)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	9.72 (18.98)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	89.30 (15.56)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	90.97 (12.28)
	Median	97.78
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	1.67 (10.47)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 31.11
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	90.12 (14.23)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	0.82 (12.68)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	88.46 (20.48)
	Median	100.00
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	-0.43 (17.91)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	91.88 (15.89)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	2.99 (13.17)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	92.78 (12.10)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	2.22 (14.69)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	89.63 (14.83)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	4.44 (15.02)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	82.22 (26.81)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	88.78 (15.76)
	Median	94.44
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	6.56 (22.11)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 48.89
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	85.19 (22.91)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	-1.23 (19.60)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	83.33 (23.76)
	Median	94.44
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	4.17 (27.18)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	100.00 (0.00)
	Median	100.00
	Min, max	100.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	22.22 (31.43)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	100.00 (0.00)
	Median	100.00
	Min, max	100.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	27.78 (33.33)
	Median	22.22
	Min, max	0.00, 66.67
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	94.44 (13.61)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	16.67 (26.06)
	Median	5.56
	Min, max	0.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
LCI_{2.5} at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	88.15 (16.52)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	91.30 (13.28)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	3.15 (12.31)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 44.44
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	91.11 (15.26)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.96 (12.92)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	84.92 (25.64)
	Median	100.00
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-2.38 (24.33)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 44.44
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	92.86 (18.29)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	5.56 (17.30)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	96.67 (10.54)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	8.89 (16.40)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 44.44
Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	90.28 (15.07)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	2.78 (9.85)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	86.87 (21.04)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	89.75 (13.28)
	Median	95.28
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	2.88 (15.89)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 48.89
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	87.30 (17.67)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	-1.59 (15.43)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	88.89 (17.66)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	2.78 (16.86)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	93.46 (11.82)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	6.54 (19.27)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	92.06 (11.88)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	4.76 (23.35)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	91.45 (14.45)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	11.11 (22.68)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	71.67 (29.17)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	78.97 (22.57)
	Median	87.50
	Min, max	16.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	7.31 (26.24)
	Median	3.33
	Min, max	-50.00, 50.00
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	81.67 (25.31)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	10.00 (30.78)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	83.33 (20.61)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	9.26 (35.80)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 100.00
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	82.35 (26.66)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	7.84 (27.71)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	87.18 (21.68)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	10.26 (25.04)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	71.43 (34.24)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	2.38 (27.62)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	88.24 (16.42)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (14.18)
	Median	86.67
	Min, max	58.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-4.90 (16.62)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 25.00
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	83.33 (17.21)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-4.17 (11.39)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 0.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	83.33 (17.21)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-6.25 (25.00)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	90.48 (15.63)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	0.00 (22.65)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	81.82 (31.14)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	-6.06 (25.03)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	90.48 (16.27)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	-4.76 (23.00)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (26.21)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	80.00 (22.93)
	Median	91.67
	Min, max	16.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	5.00 (22.61)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	80.70 (23.08)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	7.02 (21.02)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	87.04 (16.72)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	11.11 (34.30)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 100.00
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	87.50 (23.96)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	12.50 (16.67)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	86.11 (33.21)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	8.33 (28.87)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	76.92 (36.98)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	0.00 (27.22)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	84.31 (23.91)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.12 (13.79)
	Median	83.33
	Min, max	53.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.19 (23.30)
	Median	0.00
	Min, max	-46.67, 50.00
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	84.31 (20.81)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (28.87)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Digestion

Weight at baseline ≥ 30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	79.17 (20.64)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-8.33 (25.82)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	84.44 (21.33)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	-4.44 (30.52)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	83.33 (17.41)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	-2.78 (22.29)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	79.17 (17.25)
	Median	66.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	0.00 (25.20)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	84.44 (24.77)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	81.56 (15.55)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-2.89 (18.75)
	Median	-8.33
	Min, max	-33.33, 50.00
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	86.67 (21.08)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.22 (19.79)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	80.95 (17.12)
	Median	66.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-4.76 (28.81)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	88.10 (21.11)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	2.38 (24.33)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	73.33 (34.43)
	Median	83.33
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	-6.67 (30.63)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	80.00 (18.26)
	Median	66.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	-13.33 (18.26)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 0.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	75.76 (25.58)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	80.58 (21.47)
	Median	85.00
	Min, max	16.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	4.82 (25.28)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	79.37 (22.30)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	4.76 (28.45)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	85.00 (20.16)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	6.67 (33.51)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 100.00
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	84.31 (23.91)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	5.88 (26.97)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	92.86 (14.19)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	9.52 (20.37)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	77.08 (33.82)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	4.17 (26.87)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	81.48 (25.04)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	83.83 (15.80)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	2.35 (21.84)
	Median	0.00
	Min, max	-46.67, 50.00
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	86.42 (19.08)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	4.94 (25.66)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	82.05 (19.39)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	0.00 (31.27)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 100.00
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	87.18 (21.24)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	5.13 (26.15)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	85.00 (25.31)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	1.67 (27.52)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	82.22 (27.79)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	4.44 (21.33)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	73.33 (26.29)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	73.28 (25.31)
	Median	78.89
	Min, max	16.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	-0.06 (26.72)
	Median	5.56
	Min, max	-50.00, 33.33
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	70.37 (26.06)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	0.00 (23.57)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	87.50 (17.25)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	8.33 (34.50)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	80.00 (29.81)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	0.00 (23.57)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	83.33 (33.33)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	8.33 (16.67)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	66.67 (36.51)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	-11.11 (34.43)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
LCI_{2.5} at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (30.86)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	77.44 (17.43)
	Median	80.00
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	10.78 (26.02)
	Median	13.33
	Min, max	-33.33, 50.00
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (20.57)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	11.11 (29.99)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	80.95 (17.12)
	Median	66.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	11.90 (38.36)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 100.00
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	80.95 (25.20)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	11.90 (30.96)
	Median	16.67
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	76.67 (35.31)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	10.00 (31.62)
	Median	16.67
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	75.00 (34.50)
	Median	83.33
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	8.33 (23.57)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	87.88 (16.41)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	83.38 (20.12)
	Median	91.67
	Min, max	16.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	-4.49 (18.67)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 26.67
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	85.71 (22.54)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	-1.59 (19.65)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	85.00 (20.16)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	-5.00 (24.84)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	90.20 (19.60)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	-1.96 (18.52)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	90.48 (15.63)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	-2.38 (20.52)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	79.49 (28.99)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	-5.13 (26.69)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	85.00 (19.84)
	Median	94.44
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	90.03 (14.25)
	Median	100.00
	Min, max	62.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	5.03 (17.34)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	88.33 (18.90)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	3.33 (20.74)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	87.04 (23.88)
	Median	100.00
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	3.09 (22.80)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 66.67
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	90.85 (14.82)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	7.84 (16.56)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	92.31 (11.46)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	5.13 (7.34)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 22.22
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	91.27 (12.46)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	9.52 (20.84)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	79.74 (23.32)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.25 (18.37)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	2.52 (11.76)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 25.00
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	84.72 (19.40)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	5.56 (11.48)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	82.64 (22.94)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	2.08 (17.32)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	80.95 (23.24)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	-0.79 (17.14)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	80.81 (24.39)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	1.01 (14.45)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	82.54 (24.73)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	1.59 (11.88)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	78.33 (24.84)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	83.58 (19.60)
	Median	91.39
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	5.25 (18.35)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	84.21 (20.73)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	6.43 (19.36)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	80.86 (28.21)
	Median	94.44
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	3.09 (24.04)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 66.67
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	85.42 (23.56)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	6.94 (21.42)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	81.48 (23.85)
	Median	94.44
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	1.85 (14.86)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	87.18 (20.21)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	7.69 (20.98)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	87.58 (15.66)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	89.84 (11.60)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	2.25 (9.68)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 25.00
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	89.54 (16.88)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	1.96 (14.29)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	89.58 (15.43)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	2.08 (15.30)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	87.41 (14.47)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	0.74 (10.68)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	92.59 (10.94)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	4.63 (5.72)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 11.11
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	90.28 (12.51)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	5.56 (14.55)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	82.96 (17.25)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	85.22 (13.67)
	Median	88.89
	Min, max	62.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.26 (10.45)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 25.00
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	85.19 (19.09)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.22 (16.37)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	84.92 (25.64)
	Median	100.00
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	0.79 (21.99)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 44.44
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	84.92 (17.76)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	0.79 (12.68)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	86.67 (15.54)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	1.11 (13.30)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 11.11
Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	80.00 (12.17)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 88.89
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	8.89 (18.26)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	82.32 (24.16)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	87.30 (18.46)
	Median	96.39
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	4.97 (17.44)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	87.83 (19.21)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	5.82 (17.78)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	85.00 (22.01)
	Median	100.00
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	3.89 (19.17)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	87.58 (21.11)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	6.54 (20.05)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	87.30 (21.73)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	4.76 (9.46)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	90.97 (18.24)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	6.25 (19.02)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	83.13 (20.53)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	86.85 (16.87)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	3.72 (15.36)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 66.67
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	87.65 (19.08)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	4.53 (17.50)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	85.90 (24.46)
	Median	100.00
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	2.14 (21.78)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 66.67
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	85.47 (19.57)
	Median	94.44
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	1.71 (17.12)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	87.78 (17.99)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	1.67 (10.98)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	86.67 (19.79)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	8.89 (20.23)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	81.11 (24.60)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	85.39 (16.33)
	Median	88.89
	Min, max	47.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	4.28 (14.32)
	Median	3.33
	Min, max	-22.22, 25.00
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	83.95 (19.33)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	3.70 (16.67)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	81.94 (19.64)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	4.17 (14.47)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	91.11 (19.88)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	15.56 (12.67)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	83.33 (26.45)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	11.11 (9.07)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 22.22
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	92.59 (9.07)
	Median	94.44
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	1.85 (12.99)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
LCI_{2.5} at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	77.04 (25.71)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	84.44 (20.41)
	Median	91.11
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	7.41 (19.40)
	Median	2.78
	Min, max	-11.11, 66.67
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	85.93 (21.19)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	8.89 (18.87)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	82.54 (24.54)
	Median	94.44
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	6.35 (21.22)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	84.13 (22.10)
	Median	94.44
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	7.94 (21.98)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	78.89 (23.69)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	3.33 (16.60)
	Median	5.56
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	83.33 (23.76)
	Median	94.44
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	12.50 (25.50)
	Median	5.56
	Min, max	-11.11, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	86.36 (17.46)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	87.83 (13.59)
	Median	96.39
	Min, max	62.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	1.46 (10.69)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 25.00
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	87.30 (17.67)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	1.06 (15.28)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	86.67 (22.69)
	Median	100.00
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	0.00 (19.41)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 44.44
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	88.24 (17.33)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	0.65 (11.43)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	92.86 (12.79)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	3.17 (5.21)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 11.11
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	91.45 (12.13)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	3.42 (12.33)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	81.55 (15.67)
	Median	83.33
	Min, max	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	81.89 (15.49)
	Median	84.06
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	0.34 (16.78)
	Median	0.00
	Min, max	-47.62, 36.46
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	80.42 (17.00)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	-1.13 (16.20)
	Median	0.00
	Min, max	-47.62, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	83.56 (12.33)
	Median	85.42
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	1.85 (15.34)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 41.67
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	85.05 (11.88)
	Median	83.33
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	3.68 (10.91)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	86.54 (14.25)
	Median	91.67
	Min, max	54.17, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	0.96 (10.64)
	Median	4.17
	Min, max	-25.00, 20.83
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	82.44 (17.54)
	Median	85.42
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	-2.21 (22.19)
	Median	-4.17
	Min, max	-47.62, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.70 (10.51)
	Median	75.00
	Min, max	62.50, 91.67
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.83 (11.15)
	Median	79.76
	Min, max	54.17, 91.67
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.14 (10.19)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 19.79
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	76.04 (13.74)
	Median	77.08
	Min, max	45.83, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-2.08 (11.28)
	Median	-4.17
	Min, max	-25.00, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	76.97 (12.45)
	Median	77.08
	Min, max	50.00, 95.83
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-0.89 (9.65)
	Median	-0.89
	Min, max	-20.83, 16.67
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	82.44 (7.52)
	Median	81.25
	Min, max	70.83, 95.83
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	3.27 (10.49)
	Median	4.17
	Min, max	-12.50, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	83.71 (12.42)
	Median	87.50
	Min, max	58.33, 95.83
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	6.82 (14.10)
	Median	4.17
	Min, max	-12.50, 25.00
Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	74.40 (11.64)
	Median	79.17
	Min, max	50.00, 83.33
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	-5.36 (14.97)
	Median	-12.50
	Min, max	-20.83, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	77.59 (15.15)
	Median	77.08
	Min, max	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	78.71 (15.70)
	Median	80.10
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	1.12 (18.19)
	Median	-0.83
	Min, max	-47.62, 36.46
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	77.41 (16.51)
	Median	79.17
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	-0.53 (17.27)
	Median	-4.17
	Min, max	-47.62, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	79.86 (13.35)
	Median	79.17
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	2.31 (16.37)
	Median	-2.08
	Min, max	-20.83, 41.67
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	83.59 (10.59)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	4.95 (11.41)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	89.24 (6.76)
	Median	89.58
	Min, max	79.17, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	7.29 (12.20)
	Median	6.25
	Min, max	-8.33, 20.83
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	79.17 (19.02)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	-3.34 (24.69)
	Median	-8.33
	Min, max	-47.62, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.35 (11.17)
	Median	87.50
	Min, max	54.17, 95.83
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	81.57 (11.00)
	Median	82.29
	Min, max	61.67, 97.92
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-0.78 (6.59)
	Median	0.00
	Min, max	-17.50, 13.54
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	79.66 (14.87)
	Median	83.33
	Min, max	45.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.70 (9.65)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 8.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	81.14 (12.21)
	Median	86.61
	Min, max	62.50, 95.83
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-1.41 (7.24)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 12.50
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	84.17 (9.86)
	Median	83.33
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	1.94 (9.69)
	Median	4.17
	Min, max	-16.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	81.25 (16.90)
	Median	87.50
	Min, max	54.17, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	0.00 (12.05)
	Median	2.08
	Min, max	-25.00, 25.00
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	80.73 (10.43)
	Median	81.25
	Min, max	62.50, 95.83
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	-3.13 (8.26)
	Median	-2.08
	Min, max	-16.67, 8.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	80.00 (12.22)
	Median	83.33
	Min, max	54.17, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	80.46 (11.28)
	Median	81.94
	Min, max	61.67, 97.92
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	0.46 (10.19)
	Median	0.00
	Min, max	-17.50, 19.79
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	79.44 (13.86)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-0.56 (10.43)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	78.74 (12.83)
	Median	82.44
	Min, max	62.50, 95.83
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-1.62 (10.53)
	Median	0.00
	Min, max	-20.83, 16.67
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	82.44 (11.11)
	Median	81.25
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	2.08 (11.05)
	Median	2.08
	Min, max	-16.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	81.25 (16.35)
	Median	89.58
	Min, max	54.17, 95.83
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	3.33 (14.67)
	Median	4.17
	Min, max	-25.00, 20.83
Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	75.83 (9.95)
	Median	75.00
	Min, max	62.50, 87.50
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	-11.67 (6.85)
	Median	-12.50
	Min, max	-16.67, 0.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	79.63 (14.60)
	Median	82.14
	Min, max	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	79.73 (15.29)
	Median	80.94
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	0.10 (16.27)
	Median	0.00
	Min, max	-47.62, 36.46
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	77.78 (16.99)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	-2.27 (16.36)
	Median	-4.17
	Min, max	-47.62, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	81.67 (12.71)
	Median	81.25
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	2.08 (14.34)
	Median	-2.08
	Min, max	-16.67, 41.67
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	85.05 (9.32)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	4.66 (10.30)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	88.10 (10.19)
	Median	87.50
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	3.87 (11.14)
	Median	2.08
	Min, max	-8.33, 25.00
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	80.99 (17.54)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	-0.63 (21.82)
	Median	-4.17
	Min, max	-47.62, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	82.41 (13.79)
	Median	87.50
	Min, max	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	83.06 (10.20)
	Median	82.29
	Min, max	61.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	0.65 (10.65)
	Median	0.00
	Min, max	-17.50, 36.46
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	80.71 (13.87)
	Median	83.33
	Min, max	45.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	-1.70 (10.80)
	Median	-4.17
	Min, max	-25.00, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	82.14 (11.43)
	Median	84.52
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	-0.55 (11.87)
	Median	-0.89
	Min, max	-20.83, 41.67
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	84.46 (10.18)
	Median	83.33
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	1.76 (10.15)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	85.42 (14.53)
	Median	91.67
	Min, max	54.17, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	1.46 (11.49)
	Median	2.08
	Min, max	-25.00, 25.00
Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	83.89 (10.78)
	Median	83.33
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	-1.11 (18.53)
	Median	-4.17
	Min, max	-16.67, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	72.68 (10.20)
	Median	68.75
	Min, max	62.50, 87.50
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	71.84 (18.48)
	Median	78.33
	Min, max	33.33, 94.44
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	-0.84 (21.21)
	Median	0.00
	Min, max	-47.62, 31.94
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	71.76 (19.18)
	Median	70.83
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	-1.12 (22.00)
	Median	0.00
	Min, max	-47.62, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	75.00 (15.59)
	Median	75.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	4.17 (16.06)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 37.50
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	80.83 (10.03)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 91.67
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	12.50 (8.33)
	Median	12.50
	Min, max	4.17, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	84.38 (2.08)
	Median	83.33
	Min, max	83.33, 87.50
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	14.58 (12.50)
	Median	20.83
	Min, max	-4.17, 20.83
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	69.44 (22.77)
	Median	79.17
	Min, max	33.33, 91.67
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	-8.63 (23.41)
	Median	-4.17
	Min, max	-47.62, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
LCI_{2.5} at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (15.16)
	Median	83.33
	Min, max	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	81.40 (6.98)
	Median	80.21
	Min, max	68.75, 94.44
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	3.62 (13.77)
	Median	-1.04
	Min, max	-7.74, 36.46
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	78.61 (10.43)
	Median	79.17
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	0.83 (13.66)
	Median	-4.17
	Min, max	-12.50, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	81.12 (10.23)
	Median	81.25
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.44 (16.61)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 41.67
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	81.55 (9.49)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.87 (11.14)
	Median	2.08
	Min, max	-12.50, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	85.00 (9.66)
	Median	85.42
	Min, max	62.50, 95.83
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	4.17 (11.79)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 20.83
Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	83.85 (8.46)
	Median	83.33
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	1.04 (23.44)
	Median	-4.17
	Min, max	-12.50, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	81.14 (12.44)
	Median	82.14
	Min, max	54.17, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	79.09 (16.86)
	Median	84.58
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	-2.05 (13.93)
	Median	0.00
	Min, max	-47.62, 19.79
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	78.37 (18.66)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	-3.26 (14.40)
	Median	0.00
	Min, max	-47.62, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	80.00 (14.34)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	-1.46 (9.39)
	Median	-2.08
	Min, max	-20.83, 16.67
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	85.78 (10.42)
	Median	83.33
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	3.19 (10.37)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	85.42 (15.65)
	Median	91.67
	Min, max	54.17, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	3.27 (13.30)
	Median	4.17
	Min, max	-25.00, 25.00
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	77.24 (19.14)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	-5.91 (17.57)
	Median	0.00
	Min, max	-47.62, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	86.94 (15.32)
	Median	94.44
	Min, max	61.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	89.11 (14.08)
	Median	93.89
	Min, max	44.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	2.16 (13.63)
	Median	-0.69
	Min, max	-27.78, 29.63
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	86.39 (22.04)
	Median	97.22
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	-0.56 (21.17)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	91.67 (9.19)
	Median	94.44
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	3.09 (13.09)
	Median	2.78
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	92.16 (12.89)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	4.25 (13.96)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	95.73 (7.57)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	6.84 (9.39)
	Median	5.56
	Min, max	-5.56, 27.78
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	90.08 (11.15)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	0.40 (11.83)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	80.39 (17.91)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.09 (15.59)
	Median	91.67
	Min, max	41.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	4.69 (8.27)
	Median	5.56
	Min, max	-7.41, 19.44
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	82.64 (24.42)
	Median	94.44
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	1.39 (17.15)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	87.85 (13.49)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	5.90 (11.01)
	Median	5.56
	Min, max	-16.67, 27.78
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	85.32 (22.50)
	Median	94.44
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	1.59 (14.19)
	Median	0.00
	Min, max	-38.89, 16.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	88.89 (16.48)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	4.04 (7.49)
	Median	0.00
	Min, max	-5.56, 16.67
Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	79.37 (21.21)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 94.44
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	4.76 (15.19)
	Median	5.56
	Min, max	-16.67, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	81.39 (16.84)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	84.86 (14.90)
	Median	91.94
	Min, max	44.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	3.47 (12.75)
	Median	5.00
	Min, max	-27.78, 29.63
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	80.70 (23.45)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	-1.46 (21.02)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	89.51 (11.09)
	Median	91.67
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	6.17 (13.59)
	Median	5.56
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	85.42 (22.58)
	Median	91.67
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	0.35 (17.27)
	Median	0.00
	Min, max	-38.89, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	93.52 (8.81)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	4.63 (7.43)
	Median	0.00
	Min, max	-5.56, 16.67
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	88.89 (10.14)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	2.56 (14.28)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	86.93 (16.43)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	90.09 (14.44)
	Median	94.44
	Min, max	41.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	3.16 (9.98)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 27.78
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	89.22 (22.00)
	Median	100.00
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	2.29 (17.46)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	90.28 (12.09)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	2.43 (10.14)
	Median	2.78
	Min, max	-16.67, 22.22
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	92.96 (10.39)
	Median	94.44
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	5.93 (8.78)
	Median	5.56
	Min, max	-5.56, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	91.67 (15.98)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	6.48 (9.72)
	Median	2.78
	Min, max	-5.56, 27.78
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	82.64 (22.11)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	0.69 (10.89)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 16.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	83.70 (18.12)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	88.32 (11.01)
	Median	90.28
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.62 (10.84)
	Median	1.39
	Min, max	-11.11, 27.78
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	91.11 (12.03)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	7.41 (18.74)
	Median	5.56
	Min, max	-16.67, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	89.29 (11.00)
	Median	94.44
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.57 (12.63)
	Median	5.56
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	87.30 (21.40)
	Median	94.44
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	1.59 (14.85)
	Median	0.00
	Min, max	-38.89, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	92.22 (8.76)
	Median	94.44
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	6.11 (10.62)
	Median	0.00
	Min, max	-5.56, 27.78
Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	87.78 (9.13)
	Median	83.33
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	4.44 (15.42)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	84.09 (16.02)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	86.54 (17.01)
	Median	93.33
	Min, max	41.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	2.45 (11.95)
	Median	1.39
	Min, max	-27.78, 29.63
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	80.16 (27.59)
	Median	94.44
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	-4.76 (18.37)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	90.28 (11.94)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	5.00 (11.94)
	Median	5.56
	Min, max	-16.67, 33.33
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	90.52 (14.93)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	4.25 (13.40)
	Median	5.56
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	92.86 (15.16)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	5.16 (7.05)
	Median	2.78
	Min, max	-5.56, 16.67
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	86.11 (17.33)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	1.04 (12.38)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	87.65 (16.83)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	89.31 (13.91)
	Median	94.44
	Min, max	41.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	1.66 (9.28)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 27.78
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	88.68 (21.49)
	Median	100.00
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	1.03 (18.94)
	Median	0.00
	Min, max	-38.89, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	90.38 (11.50)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	1.50 (10.84)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	89.10 (19.28)
	Median	94.44
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	0.21 (12.72)
	Median	0.00
	Min, max	-38.89, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	94.17 (13.06)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	4.17 (8.43)
	Median	0.00
	Min, max	-5.56, 27.78
Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	87.41 (16.86)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	0.37 (13.84)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	73.89 (11.73)
	Median	72.22
	Min, max	61.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	81.71 (16.16)
	Median	81.94
	Min, max	44.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	7.82 (15.51)
	Median	6.94
	Min, max	-27.78, 29.63
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	72.84 (23.97)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	-1.85 (21.15)
	Median	5.56
	Min, max	-50.00, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	88.19 (11.67)
	Median	88.89
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	13.89 (11.50)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	88.89 (8.78)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	17.78 (10.69)
	Median	16.67
	Min, max	5.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	84.72 (6.99)
	Median	83.33
	Min, max	77.78, 94.44
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	12.50 (5.32)
	Median	13.89
	Min, max	5.56, 16.67
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	84.26 (12.87)
	Median	86.11
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	5.56 (9.94)
	Median	2.78
	Min, max	-5.56, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
LCI_{2.5} at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	85.19 (13.88)
	Median	88.89
	Min, max	61.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	88.00 (10.48)
	Median	93.33
	Min, max	65.28, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.81 (10.10)
	Median	2.78
	Min, max	-7.41, 29.63
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (18.31)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-1.85 (15.09)
	Median	0.00
	Min, max	-38.89, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	90.48 (10.55)
	Median	94.44
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	4.37 (12.55)
	Median	5.56
	Min, max	-16.67, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	88.89 (13.43)
	Median	94.44
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	2.78 (14.25)
	Median	2.78
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	93.89 (8.86)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	5.56 (6.93)
	Median	2.78
	Min, max	0.00, 16.67
Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	90.28 (9.74)
	Median	94.44
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	0.69 (12.75)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	83.08 (18.58)
	Median	91.67
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	86.76 (17.26)
	Median	93.33
	Min, max	41.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	3.67 (12.44)
	Median	0.69
	Min, max	-27.78, 27.78
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	85.71 (26.03)
	Median	100.00
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	1.85 (21.97)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	89.44 (12.21)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	4.44 (12.04)
	Median	2.78
	Min, max	-22.22, 27.78
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	89.22 (21.29)
	Median	100.00
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	3.27 (14.04)
	Median	0.00
	Min, max	-38.89, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	91.67 (15.06)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	5.56 (9.75)
	Median	0.00
	Min, max	-5.56, 27.78
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	84.19 (18.26)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	2.56 (13.34)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	74.29 (13.85)
	Median	71.43
	Min, max	47.62, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	74.45 (14.55)
	Median	71.90
	Min, max	38.10, 97.14
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	0.17 (18.81)
	Median	-2.86
	Min, max	-28.57, 49.52
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	75.52 (14.00)
	Median	76.19
	Min, max	42.86, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	1.23 (18.74)
	Median	0.00
	Min, max	-28.57, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	78.84 (13.19)
	Median	78.57
	Min, max	57.14, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	4.50 (19.15)
	Median	2.38
	Min, max	-19.05, 52.38
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	78.85 (18.97)
	Median	76.19
	Min, max	47.62, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	5.18 (22.87)
	Median	0.00
	Min, max	-40.48, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	79.12 (15.62)
	Median	80.95
	Min, max	57.14, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	2.93 (21.43)
	Median	0.00
	Min, max	-28.57, 38.10
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	68.37 (22.23)
	Median	73.81
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	-5.44 (25.60)
	Median	-7.14
	Min, max	-38.10, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	65.83 (16.52)
	Median	66.67
	Min, max	28.57, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	66.32 (12.38)
	Median	65.48
	Min, max	49.52, 95.24
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.49 (14.10)
	Median	-4.76
	Min, max	-25.00, 30.48
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	66.07 (16.39)
	Median	69.05
	Min, max	28.57, 95.24
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	0.30 (14.90)
	Median	-2.38
	Min, max	-28.57, 28.57

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	70.83 (14.95)
	Median	69.05
	Min, max	47.62, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	4.46 (18.19)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 42.86
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	69.73 (16.87)
	Median	66.67
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	2.04 (19.02)
	Median	-2.38
	Min, max	-28.57, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	67.97 (18.45)
	Median	61.90
	Min, max	42.86, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	0.87 (20.18)
	Median	-4.76
	Min, max	-23.81, 42.86
Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	51.30 (13.97)
	Median	47.62
	Min, max	33.33, 75.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	-7.88 (20.60)
	Median	-11.11
	Min, max	-42.86, 19.05

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	66.43 (12.69)
	Median	66.67
	Min, max	47.62, 95.24
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	67.25 (13.76)
	Median	68.33
	Min, max	38.10, 97.14
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	0.82 (18.19)
	Median	-2.38
	Min, max	-28.57, 49.52
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	67.92 (14.00)
	Median	71.43
	Min, max	42.86, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	1.50 (19.25)
	Median	0.00
	Min, max	-28.57, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Social

Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	72.49 (14.48)
	Median	71.43
	Min, max	47.62, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	5.56 (20.42)
	Median	4.76
	Min, max	-33.33, 52.38
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	71.58 (20.40)
	Median	71.43
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	3.42 (24.28)
	Median	4.76
	Min, max	-40.48, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	69.05 (14.43)
	Median	66.67
	Min, max	42.86, 85.71
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	-0.40 (18.88)
	Median	-7.14
	Min, max	-28.57, 38.10
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	64.62 (22.63)
	Median	71.43
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	-3.51 (24.06)
	Median	-11.11
	Min, max	-33.33, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.07 (17.54)
	Median	76.19
	Min, max	28.57, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	74.80 (13.61)
	Median	70.24
	Min, max	49.52, 95.24
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-0.27 (15.02)
	Median	-4.76
	Min, max	-19.05, 30.95
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.12 (16.87)
	Median	76.19
	Min, max	28.57, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.05 (14.42)
	Median	0.00
	Min, max	-28.57, 28.57

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Social

Weight at baseline ≥ 30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	77.98 (14.22)
	Median	78.57
	Min, max	52.38, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	3.27 (16.47)
	Median	0.00
	Min, max	-19.05, 42.86
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	78.10 (15.88)
	Median	76.19
	Min, max	57.14, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	4.13 (17.53)
	Median	0.00
	Min, max	-19.05, 38.10

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	78.97 (19.52)
	Median	85.71
	Min, max	47.62, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	4.37 (22.47)
	Median	-2.38
	Min, max	-23.81, 42.86
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	59.52 (19.55)
	Median	54.76
	Min, max	33.33, 90.48
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	-10.71 (23.57)
	Median	-7.14
	Min, max	-42.86, 19.05

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	72.38 (13.00)
	Median	71.43
	Min, max	57.14, 95.24
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	70.35 (13.08)
	Median	69.84
	Min, max	50.00, 94.05
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-2.03 (13.67)
	Median	-5.95
	Min, max	-25.00, 30.95
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	71.48 (12.85)
	Median	71.43
	Min, max	52.38, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-0.90 (14.90)
	Median	0.00
	Min, max	-28.57, 23.81

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	72.45 (10.60)
	Median	71.43
	Min, max	47.62, 85.71
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-1.02 (15.19)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 23.81
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	73.81 (16.47)
	Median	71.43
	Min, max	47.62, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	0.34 (18.72)
	Median	-2.38
	Min, max	-28.57, 38.10

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	73.33 (21.55)
	Median	76.19
	Min, max	42.86, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	-2.38 (19.34)
	Median	-9.52
	Min, max	-23.81, 38.10
Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	59.05 (21.98)
	Median	57.14
	Min, max	33.33, 85.71
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	-7.62 (22.74)
	Median	-4.76
	Min, max	-42.86, 14.29

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	69.05 (17.19)
	Median	66.67
	Min, max	28.57, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	70.96 (14.93)
	Median	70.04
	Min, max	38.10, 97.14
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	1.92 (18.45)
	Median	-1.19
	Min, max	-28.57, 49.52
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	71.20 (17.66)
	Median	76.19
	Min, max	28.57, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	2.04 (18.48)
	Median	-4.76
	Min, max	-23.81, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	76.90 (16.59)
	Median	73.81
	Min, max	52.38, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	8.33 (19.84)
	Median	7.14
	Min, max	-19.05, 52.38
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	75.49 (20.23)
	Median	76.19
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	6.58 (22.77)
	Median	0.00
	Min, max	-40.48, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	74.49 (14.90)
	Median	73.81
	Min, max	57.14, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	5.10 (21.33)
	Median	-2.38
	Min, max	-28.57, 42.86
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	63.81 (21.50)
	Median	58.73
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	-5.83 (24.51)
	Median	-10.32
	Min, max	-38.10, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	72.31 (16.60)
	Median	71.43
	Min, max	28.57, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	73.17 (13.76)
	Median	70.24
	Min, max	49.52, 97.14
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	0.86 (15.90)
	Median	-2.38
	Min, max	-25.00, 49.52
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	72.69 (15.99)
	Median	76.19
	Min, max	28.57, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	0.38 (16.14)
	Median	0.00
	Min, max	-28.57, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	74.54 (14.57)
	Median	71.43
	Min, max	47.62, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	1.65 (18.32)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 52.38
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	77.75 (16.48)
	Median	76.19
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	4.85 (20.74)
	Median	0.00
	Min, max	-40.48, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	74.76 (17.42)
	Median	80.95
	Min, max	42.86, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	0.71 (20.16)
	Median	-4.76
	Min, max	-28.57, 38.10
Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	68.17 (22.14)
	Median	75.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	-0.40 (23.94)
	Median	0.00
	Min, max	-42.86, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	65.24 (11.24)
	Median	64.29
	Min, max	47.62, 85.71
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	64.10 (13.17)
	Median	63.10
	Min, max	38.10, 87.62
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	-1.14 (19.17)
	Median	-6.35
	Min, max	-28.57, 30.48
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	67.20 (14.57)
	Median	66.67
	Min, max	42.86, 85.71
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	2.12 (20.08)
	Median	-4.76
	Min, max	-23.81, 28.57

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	76.79 (14.72)
	Median	73.81
	Min, max	57.14, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	13.69 (16.58)
	Median	9.52
	Min, max	-4.76, 42.86
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	59.05 (21.46)
	Median	47.62
	Min, max	38.10, 90.48
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	-1.90 (23.47)
	Median	-9.52
	Min, max	-23.81, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	70.24 (20.34)
	Median	61.90
	Min, max	57.14, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	8.33 (23.77)
	Median	0.00
	Min, max	-9.52, 42.86
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	48.94 (10.06)
	Median	50.00
	Min, max	33.33, 61.90
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	-20.90 (15.92)
	Median	-23.81
	Min, max	-38.10, 4.76

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
LCI_{2.5} at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	70.48 (11.69)
	Median	66.67
	Min, max	57.14, 90.48
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	71.12 (10.85)
	Median	69.52
	Min, max	59.52, 94.05
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	0.64 (13.46)
	Median	0.00
	Min, max	-23.33, 30.48
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	73.02 (12.68)
	Median	76.19
	Min, max	52.38, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.54 (13.93)
	Median	0.00
	Min, max	-14.29, 28.57

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	74.49 (14.05)
	Median	73.81
	Min, max	57.14, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	4.76 (17.12)
	Median	2.38
	Min, max	-19.05, 42.86
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	72.96 (17.81)
	Median	71.43
	Min, max	47.62, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.23 (19.13)
	Median	7.14
	Min, max	-40.48, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	70.95 (18.97)
	Median	64.29
	Min, max	42.86, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	1.43 (20.33)
	Median	-2.38
	Min, max	-28.57, 42.86
Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	64.14 (21.20)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	-8.48 (23.17)
	Median	-4.76
	Min, max	-42.86, 19.05

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	70.35 (17.93)
	Median	69.05
	Min, max	28.57, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	70.44 (16.08)
	Median	71.31
	Min, max	38.10, 97.14
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	0.10 (18.73)
	Median	-5.16
	Min, max	-28.57, 49.52
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	70.11 (17.64)
	Median	71.43
	Min, max	28.57, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	-0.42 (19.00)
	Median	-4.76
	Min, max	-28.57, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	75.48 (15.00)
	Median	71.43
	Min, max	47.62, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	4.29 (19.72)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 52.38
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	76.19 (19.20)
	Median	76.19
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	4.20 (22.89)
	Median	0.00
	Min, max	-28.57, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	76.19 (16.81)
	Median	85.71
	Min, max	47.62, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	2.38 (21.28)
	Median	-4.76
	Min, max	-23.81, 38.10
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	61.78 (21.94)
	Median	55.56
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	-4.88 (24.62)
	Median	-9.52
	Min, max	-38.10, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	76.11 (24.79)
	Median	77.78
	Min, max	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	81.51 (15.98)
	Median	84.72
	Min, max	51.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	5.40 (26.41)
	Median	1.11
	Min, max	-37.78, 69.44
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	82.78 (18.20)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	6.67 (29.15)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	81.48 (17.04)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	4.94 (27.54)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 66.67
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	81.70 (14.67)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	5.88 (28.90)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	87.18 (19.16)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	4.27 (22.92)
	Median	11.11
	Min, max	-55.56, 33.33
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	76.19 (24.60)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	-1.59 (29.19)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	79.08 (15.66)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	76.95 (19.74)
	Median	86.11
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.14 (18.64)
	Median	-2.78
	Min, max	-33.33, 38.89
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	75.00 (24.85)
	Median	83.33
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-5.56 (19.88)
	Median	-5.56
	Min, max	-55.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	77.08 (23.82)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-2.78 (22.04)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	79.37 (22.59)
	Median	83.33
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	-3.97 (22.48)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	77.78 (22.22)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	-5.05 (16.00)
	Median	-11.11
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	73.02 (27.11)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (41.18)
	Mean (SD)	0.00 (27.22)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	72.78 (18.55)
	Median	72.22
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	75.90 (20.01)
	Median	84.17
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	3.12 (23.70)
	Median	0.00
	Min, max	-36.11, 62.96
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	73.68 (27.02)
	Median	88.89
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	0.00 (28.69)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	77.16 (23.02)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	2.47 (27.36)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 66.67
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	79.17 (21.03)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	2.08 (26.67)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	85.19 (21.88)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	4.63 (18.02)
	Median	5.56
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	71.79 (27.07)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	-2.56 (24.91)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.01 (22.61)
	Median	88.89
	Min, max	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.55 (13.99)
	Median	86.11
	Min, max	51.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.54 (23.19)
	Median	-2.22
	Min, max	-37.78, 69.44
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.62 (10.22)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	2.61 (23.08)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	81.94 (17.15)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	0.00 (22.95)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	82.22 (15.60)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	0.74 (26.72)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	80.56 (20.17)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	-4.63 (21.95)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 22.22
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	80.56 (21.21)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	1.39 (33.83)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (23.38)
	Median	77.78
	Min, max	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	74.02 (19.60)
	Median	80.56
	Min, max	33.33, 97.22
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-3.75 (26.48)
	Median	-7.41
	Min, max	-37.78, 69.44
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	71.85 (25.15)
	Median	77.78
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-5.93 (30.82)
	Median	-11.11
	Min, max	-55.56, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	75.40 (23.94)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-3.17 (28.05)
	Median	-5.56
	Min, max	-44.44, 55.56
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	76.19 (20.84)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-2.38 (29.93)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	82.22 (19.74)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	-1.11 (24.82)
	Median	5.56
	Min, max	-55.56, 22.22
Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	60.00 (30.02)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 88.89
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (33.33)
	Mean (SD)	-6.67 (48.81)
	Median	-11.11
	Min, max	-55.56, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	77.27 (19.54)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	83.09 (15.68)
	Median	86.67
	Min, max	52.78, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	5.82 (20.35)
	Median	0.00
	Min, max	-36.11, 62.96
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	84.66 (17.02)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	6.35 (20.96)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	82.22 (17.44)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	4.44 (22.91)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 66.67
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	84.31 (15.74)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	4.58 (23.26)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	83.33 (22.12)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	0.79 (17.14)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	79.86 (21.93)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	0.69 (19.65)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	81.07 (19.45)
	Median	77.78
	Min, max	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	78.90 (17.92)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	-2.17 (21.93)
	Median	-2.22
	Min, max	-37.78, 69.44
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	79.42 (21.06)
	Median	88.89
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	-1.65 (23.61)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	78.63 (21.53)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	-2.99 (23.42)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	80.34 (18.94)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	-1.28 (24.81)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	86.11 (17.61)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	1.67 (20.48)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 33.33
Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	74.07 (22.49)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (55.56)
	Mean (SD)	-3.70 (30.19)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	67.78 (22.50)
	Median	61.11
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	80.80 (17.95)
	Median	87.78
	Min, max	55.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	13.02 (23.93)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 62.96
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	79.01 (23.86)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	9.88 (31.64)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	81.94 (16.73)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	15.28 (26.52)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 66.67
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	82.22 (16.85)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	15.56 (32.01)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	66.67 (30.09)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 88.89
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	-8.33 (18.98)
	Median	-5.56
	Min, max	-33.33, 11.11
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	77.78 (32.20)
	Median	94.44
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	5.56 (21.94)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
LCI_{2.5} at baseline ≥ 10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (17.82)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	82.44 (15.25)
	Median	86.67
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.67 (20.95)
	Median	-2.22
	Min, max	-27.78, 62.96
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	80.00 (22.30)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.22 (25.27)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	80.16 (19.09)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.97 (25.64)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 66.67
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	79.37 (20.84)
	Median	83.33
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.17 (25.20)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	88.89 (10.48)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	11.11 (14.81)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 33.33
Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	84.72 (14.47)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (53.33)
	Mean (SD)	1.39 (12.51)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	77.27 (23.12)
	Median	77.78
	Min, max	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	77.35 (19.26)
	Median	81.94
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	0.08 (24.89)
	Median	0.00
	Min, max	-37.78, 69.44
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	78.84 (21.35)
	Median	88.89
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	0.53 (26.87)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	78.89 (21.60)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	-0.56 (25.10)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	81.70 (16.64)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	0.00 (27.78)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	78.57 (25.21)
	Median	83.33
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	-7.94 (20.17)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 22.22
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	69.23 (28.38)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	-2.56 (34.59)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	75.00 (18.54)
Week 24	
n	14
mean (SD)	89.88 (13.55)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	13.10 (15.23)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	10.07 (2.66)
95% CI of LS mean	(4.45, 15.68)
P-value	0.0015

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	83.82 (14.87)
Week 24	
n	7
mean (SD)	95.24 (4.45)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	13.10 (12.60)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	4.88 (2.18)
95% CI of LS mean	(0.26, 9.51)
P-value	0.0398

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	78.33 (17.61)
Week 24	
n	13
mean (SD)	90.38 (11.71)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	12.82 (14.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	6.36 (2.85)
95% CI of LS mean	(0.35, 12.37)
P-value	0.0394

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	79.90 (17.45)
Week 24	
n	8
mean (SD)	93.75 (11.57)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	13.54 (14.04)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	9.28 (1.99)
95% CI of LS mean	(5.05, 13.50)
P-value	0.0003

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	78.33 (18.58)
Week 24	
n	5
mean (SD)	90.00 (13.69)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	11.67 (19.18)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	5.79 (2.64)
95% CI of LS mean	(0.16, 11.42)
P-value	0.0445

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	79.55 (16.81)
Week 24	
n	16
mean (SD)	92.19 (11.17)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	13.54 (12.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	9.73 (2.55)
95% CI of LS mean	(4.25, 15.21)
P-value	0.0020

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	79.32 (17.81)
Week 24	
n	15
mean (SD)	90.56 (12.94)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	12.78 (14.39)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	6.60 (2.12)
95% CI of LS mean	(2.24, 10.97)
P-value	0.0046

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	78.33 (16.76)
Week 24	
n	6
mean (SD)	94.44 (6.80)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	13.89 (14.59)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	11.68 (2.41)
95% CI of LS mean	(5.86, 17.50)
P-value	0.0024

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Respiration

LCI2.5 at baseline <10

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Respiration

LCI2.5 at baseline ≥ 10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	73.89 (20.86)
Week 24	
n	8
mean (SD)	92.71 (11.30)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	15.63 (14.39)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	8.49 (2.52)
95% CI of LS mean	(3.00, 13.97)
P-value	0.0055

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	82.58 (13.83)
Week 24	
n	13
mean (SD)	91.03 (12.01)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	11.54 (14.25)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	6.56 (2.38)
95% CI of LS mean	(1.61, 11.52)
P-value	0.0119

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	92.22 (14.01)
Week 24	
n	14
mean (SD)	91.27 (13.90)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	2.38 (13.20)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	1.66 (1.77)
95% CI of LS mean	(-2.04, 5.35)
P-value	0.3604

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	81.70 (22.89)
Week 24	
n	7
mean (SD)	90.48 (16.27)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	19.05 (24.61)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	5.36 (3.10)
95% CI of LS mean	(-1.26, 11.99)
P-value	0.1046

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	84.44 (21.45)
Week 24	
n	13
mean (SD)	94.02 (12.52)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	11.97 (20.52)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	3.98 (2.79)
95% CI of LS mean	(-2.02, 9.99)
P-value	0.1761

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	90.85 (15.83)
Week 24	
n	8
mean (SD)	86.11 (16.53)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	1.39 (15.07)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	2.43 (2.07)
95% CI of LS mean	(-1.97, 6.83)
P-value	0.2578

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	90.37 (15.06)
Week 24	
n	5
mean (SD)	80.00 (18.26)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	2.22 (19.88)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	0.61 (2.59)
95% CI of LS mean	(-4.94, 6.17)
P-value	0.8161

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	85.35 (21.52)
Week 24	
n	16
mean (SD)	94.44 (11.48)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	9.72 (18.98)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	7.21 (1.82)
95% CI of LS mean	(3.32, 11.10)
P-value	0.0013

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	89.30 (15.56)
Week 24	
n	15
mean (SD)	89.63 (14.83)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	4.44 (15.02)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	2.50 (1.74)
95% CI of LS mean	(-1.10, 6.10)
P-value	0.1640

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	82.22 (26.81)
Week 24	
n	6
mean (SD)	94.44 (13.61)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	16.67 (26.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	6.85 (4.33)
95% CI of LS mean	(-3.35, 17.06)
P-value	0.1568

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

LCI2.5 at baseline <10

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

LCI2.5 at baseline ≥ 10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set

Domain: Body

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	88.15 (16.52)
Week 24	
n	8
mean (SD)	90.28 (15.07)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	2.78 (9.85)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	3.77 (2.70)
95% CI of LS mean	(-2.04, 9.58)
P-value	0.1851

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set

Domain: Body

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	86.87 (21.04)
Week 24	
n	13
mean (SD)	91.45 (14.45)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	11.11 (22.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	3.64 (2.40)
95% CI of LS mean	(-1.47, 8.75)
P-value	0.1497

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	71.67 (29.17)
Week 24	
n	14
mean (SD)	71.43 (34.24)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	2.38 (27.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	2.50 (4.13)
95% CI of LS mean	(-6.18, 11.18)
P-value	0.5533

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	88.24 (16.42)
Week 24	
n	7
mean (SD)	90.48 (16.27)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	-4.76 (23.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	2.16 (4.00)
95% CI of LS mean	(-6.32, 10.64)
P-value	0.5968

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	75.00 (26.21)
Week 24	
n	13
mean (SD)	76.92 (36.98)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	0.00 (27.22)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	4.35 (3.75)
95% CI of LS mean	(-3.72, 12.42)
P-value	0.2662

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	84.31 (23.91)
Week 24	
n	8
mean (SD)	79.17 (17.25)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.00 (25.20)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	1.10 (2.99)
95% CI of LS mean	(-5.25, 7.46)
P-value	0.7174

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	84.44 (24.77)
Week 24	
n	5
mean (SD)	80.00 (18.26)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-13.33 (18.26)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-0.56 (3.61)
95% CI of LS mean	(-8.28, 7.17)
P-value	0.8794

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	75.76 (25.58)
Week 24	
n	16
mean (SD)	77.08 (33.82)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	4.17 (26.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	5.76 (3.12)
95% CI of LS mean	(-0.78, 12.30)
P-value	0.0810

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	81.48 (25.04)
Week 24	
n	15
mean (SD)	82.22 (27.79)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	4.44 (21.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	9.60 (2.31)
95% CI of LS mean	(4.85, 14.35)
P-value	0.0003

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	73.33 (26.29)
Week 24	
n	6
mean (SD)	66.67 (36.51)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-11.11 (34.43)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	-2.14 (7.09)
95% CI of LS mean	(-19.10, 14.83)
P-value	0.7723

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Digestion

LCI2.5 at baseline <10

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Digestion

LCI2.5 at baseline ≥ 10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Digestion

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	66.67 (30.86)
Week 24	
n	8
mean (SD)	75.00 (34.50)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	8.33 (23.57)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	1.78 (4.49)
95% CI of LS mean	(-7.89, 11.45)
P-value	0.6978

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	87.88 (16.41)
Week 24	
n	13
mean (SD)	79.49 (28.99)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	-5.13 (26.69)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	-0.17 (4.25)
95% CI of LS mean	(-9.07, 8.73)
P-value	0.9681

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	85.00 (19.84)
Week 24	
n	14
mean (SD)	91.27 (12.46)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	9.52 (20.84)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	6.90 (2.78)
95% CI of LS mean	(1.06, 12.75)
P-value	0.0231

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	79.74 (23.32)
Week 24	
n	7
mean (SD)	82.54 (24.73)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	1.59 (11.88)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	1.38 (2.41)
95% CI of LS mean	(-3.79, 6.55)
P-value	0.5759

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	78.33 (24.84)
Week 24	
n	13
mean (SD)	87.18 (20.21)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	7.69 (20.98)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	3.04 (3.30)
95% CI of LS mean	(-3.89, 9.98)
P-value	0.3689

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	87.58 (15.66)
Week 24	
n	8
mean (SD)	90.28 (12.51)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	5.56 (14.55)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	4.62 (1.93)
95% CI of LS mean	(0.52, 8.73)
P-value	0.0298

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	82.96 (17.25)
Week 24	
n	5
mean (SD)	80.00 (12.17)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	8.89 (18.26)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	2.60 (2.56)
95% CI of LS mean	(-2.83, 8.03)
P-value	0.3252

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	82.32 (24.16)
Week 24	
n	16
mean (SD)	90.97 (18.24)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	6.25 (19.02)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	4.62 (3.05)
95% CI of LS mean	(-1.79, 11.03)
P-value	0.1474

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	83.13 (20.53)
Week 24	
n	15
mean (SD)	86.67 (19.79)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	8.89 (20.23)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	2.91 (2.33)
95% CI of LS mean	(-1.88, 7.71)
P-value	0.2228

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	81.11 (24.60)
Week 24	
n	6
mean (SD)	92.59 (9.07)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	1.85 (12.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	4.87 (3.13)
95% CI of LS mean	(-2.54, 12.28)
P-value	0.1638

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

LCI2.5 at baseline <10

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

LCI2.5 at baseline ≥ 10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set

Domain: Eat

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	77.04 (25.71)
Week 24	
n	8
mean (SD)	83.33 (23.76)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	12.50 (25.50)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	4.64 (4.19)
95% CI of LS mean	(-4.42, 13.69)
P-value	0.2885

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set

Domain: Eat

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	86.36 (17.46)
Week 24	
n	13
mean (SD)	91.45 (12.13)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	3.42 (12.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	3.34 (1.84)
95% CI of LS mean	(-0.53, 7.21)
P-value	0.0861

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	81.55 (15.67)
Week 24	
n	14
mean (SD)	82.44 (17.54)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	-2.21 (22.19)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	1.52 (3.03)
95% CI of LS mean	(-4.87, 7.92)
P-value	0.6210

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	77.70 (10.51)
Week 24	
n	7
mean (SD)	74.40 (11.64)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	-5.36 (14.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-0.56 (2.12)
95% CI of LS mean	(-5.14, 4.02)
P-value	0.7964

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	77.59 (15.15)
Week 24	
n	13
mean (SD)	79.17 (19.02)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	-3.34 (24.69)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	1.48 (2.68)
95% CI of LS mean	(-4.26, 7.23)
P-value	0.5881

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	82.35 (11.17)
Week 24	
n	8
mean (SD)	80.73 (10.43)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-3.13 (8.26)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-0.36 (1.70)
95% CI of LS mean	(-3.96, 3.23)
P-value	0.8331

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	80.00 (12.22)
Week 24	
n	5
mean (SD)	75.83 (9.95)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-11.67 (6.85)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-0.26 (2.36)
95% CI of LS mean	(-5.33, 4.80)
P-value	0.9122

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	79.63 (14.60)
Week 24	
n	16
mean (SD)	80.99 (17.54)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	-0.63 (21.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	1.41 (2.57)
95% CI of LS mean	(-4.18, 7.00)
P-value	0.5939

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	82.41 (13.79)
Week 24	
n	15
mean (SD)	83.89 (10.78)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	-1.11 (18.53)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	1.79 (1.68)
95% CI of LS mean	(-1.67, 5.25)
P-value	0.2971

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	72.68 (10.20)
Week 24	
n	6
mean (SD)	69.44 (22.77)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-8.63 (23.41)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	-6.27 (7.48)
95% CI of LS mean	(-23.53, 10.99)
P-value	0.4261

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Emotion

LCI2.5 at baseline <10

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Emotion

LCI2.5 at baseline ≥ 10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	77.78 (15.16)
Week 24	
n	8
mean (SD)	83.85 (8.46)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	1.04 (23.44)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	2.38 (1.72)
95% CI of LS mean	(-1.36, 6.13)
P-value	0.1910

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	81.14 (12.44)
Week 24	
n	13
mean (SD)	77.24 (19.14)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	-5.91 (17.57)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	-1.17 (2.88)
95% CI of LS mean	(-7.29, 4.95)
P-value	0.6904

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	86.94 (15.32)
Week 24	
n	14
mean (SD)	90.08 (11.15)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	0.40 (11.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	4.41 (2.03)
95% CI of LS mean	(0.06, 8.76)
P-value	0.0473

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	80.39 (17.91)
Week 24	
n	7
mean (SD)	79.37 (21.21)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	4.76 (15.19)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	3.14 (1.83)
95% CI of LS mean	(-0.74, 7.03)
P-value	0.1052

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	81.39 (16.84)
Week 24	
n	13
mean (SD)	88.89 (10.14)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	2.56 (14.28)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	2.83 (1.40)
95% CI of LS mean	(-0.34, 5.99)
P-value	0.0741

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	86.93 (16.43)
Week 24	
n	8
mean (SD)	82.64 (22.11)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.69 (10.89)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	3.97 (2.24)
95% CI of LS mean	(-0.79, 8.72)
P-value	0.0963

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	83.70 (18.12)
Week 24	
n	5
mean (SD)	87.78 (9.13)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	4.44 (15.42)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	5.17 (1.66)
95% CI of LS mean	(1.58, 8.76)
P-value	0.0083

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	84.09 (16.02)
Week 24	
n	16
mean (SD)	86.11 (17.33)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	1.04 (12.38)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	3.14 (2.52)
95% CI of LS mean	(-2.28, 8.55)
P-value	0.2340

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	87.65 (16.83)
Week 24	
n	15
mean (SD)	87.41 (16.86)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	0.37 (13.84)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	2.45 (1.60)
95% CI of LS mean	(-0.83, 5.73)
P-value	0.1369

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	73.89 (11.73)
Week 24	
n	6
mean (SD)	84.26 (12.87)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	5.56 (9.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	5.71 (6.25)
95% CI of LS mean	(-8.96, 20.37)
P-value	0.3904

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

LCI2.5 at baseline <10

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

LCI2.5 at baseline ≥ 10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	85.19 (13.88)
Week 24	
n	8
mean (SD)	90.28 (9.74)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.69 (12.75)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	3.92 (1.95)
95% CI of LS mean	(-0.32, 8.17)
P-value	0.0669

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	83.08 (18.58)
Week 24	
n	13
mean (SD)	84.19 (18.26)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	2.56 (13.34)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	4.24 (2.03)
95% CI of LS mean	(-0.02, 8.50)
P-value	0.0510

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	74.29 (13.85)
Week 24	
n	14
mean (SD)	68.37 (22.23)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	-5.44 (25.60)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	4.44 (3.17)
95% CI of LS mean	(-2.31, 11.18)
P-value	0.1817

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	65.83 (16.52)
Week 24	
n	7
mean (SD)	51.30 (13.97)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	-7.88 (20.60)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-4.15 (2.92)
95% CI of LS mean	(-10.35, 2.05)
P-value	0.1747

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	66.43 (12.69)
Week 24	
n	13
mean (SD)	64.62 (22.63)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	-3.51 (24.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	-3.02 (3.26)
95% CI of LS mean	(-9.89, 3.85)
P-value	0.3675

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	75.07 (17.54)
Week 24	
n	8
mean (SD)	59.52 (19.55)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-10.71 (23.57)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	1.50 (2.88)
95% CI of LS mean	(-4.62, 7.62)
P-value	0.6099

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	72.38 (13.00)
Week 24	
n	5
mean (SD)	59.05 (21.98)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-7.62 (22.74)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-1.90 (3.30)
95% CI of LS mean	(-8.98, 5.18)
P-value	0.5741

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	69.05 (17.19)
Week 24	
n	16
mean (SD)	63.81 (21.50)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	-5.83 (24.51)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	2.31 (2.92)
95% CI of LS mean	(-3.79, 8.40)
P-value	0.4388

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	72.31 (16.60)
Week 24	
n	15
mean (SD)	68.17 (22.14)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	-0.40 (23.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	2.38 (2.44)
95% CI of LS mean	(-2.66, 7.41)
P-value	0.3396

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	65.24 (11.24)
Week 24	
n	6
mean (SD)	48.94 (10.06)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-20.90 (15.92)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	-6.68 (4.76)
95% CI of LS mean	(-17.37, 4.01)
P-value	0.1927

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Social

LCI2.5 at baseline <10

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Social

LCI2.5 at baseline ≥ 10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	70.48 (11.69)
Week 24	
n	8
mean (SD)	64.14 (21.20)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-8.48 (23.17)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	0.08 (2.96)
95% CI of LS mean	(-6.26, 6.42)
P-value	0.9786

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	70.35 (17.93)
Week 24	
n	13
mean (SD)	61.78 (21.94)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	-4.88 (24.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	0.98 (3.09)
95% CI of LS mean	(-5.47, 7.42)
P-value	0.7554

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	76.11 (24.79)
Week 24	
n	14
mean (SD)	76.19 (24.60)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	-1.59 (29.19)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	3.84 (3.71)
95% CI of LS mean	(-3.96, 11.64)
P-value	0.3142

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	79.08 (15.66)
Week 24	
n	7
mean (SD)	73.02 (27.11)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	0.00 (27.22)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-2.22 (4.50)
95% CI of LS mean	(-11.88, 7.44)
P-value	0.6294

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	72.78 (18.55)
Week 24	
n	13
mean (SD)	71.79 (27.07)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	-2.56 (24.91)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	-0.23 (4.51)
95% CI of LS mean	(-9.72, 9.25)
P-value	0.9595

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	83.01 (22.61)
Week 24	
n	8
mean (SD)	80.56 (21.21)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	1.39 (33.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	4.74 (3.51)
95% CI of LS mean	(-2.73, 12.21)
P-value	0.1968

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	77.78 (23.38)
Week 24	
n	5
mean (SD)	60.00 (30.02)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-6.67 (48.81)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-3.95 (5.17)
95% CI of LS mean	(-15.02, 7.12)
P-value	0.4571

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	77.27 (19.54)
Week 24	
n	16
mean (SD)	79.86 (21.93)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	0.69 (19.65)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	5.24 (3.42)
95% CI of LS mean	(-1.90, 12.39)
P-value	0.1412

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	81.07 (19.45)
Week 24	
n	15
mean (SD)	74.07 (22.49)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	-3.70 (30.19)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	0.89 (3.31)
95% CI of LS mean	(-5.92, 7.70)
P-value	0.7905

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	67.78 (22.50)
Week 24	
n	6
mean (SD)	77.78 (32.20)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	5.56 (21.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	4.55 (6.39)
95% CI of LS mean	(-10.25, 19.34)
P-value	0.4975

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

LCI2.5 at baseline <10

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

LCI2.5 at baseline ≥ 10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	77.78 (17.82)
Week 24	
n	8
mean (SD)	84.72 (14.47)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	1.39 (12.51)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	4.84 (4.26)
95% CI of LS mean	(-4.50, 14.19)
P-value	0.2789

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.8.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	77.27 (23.12)
Week 24	
n	13
mean (SD)	69.23 (28.38)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	-2.56 (34.59)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	-0.88 (4.44)
95% CI of LS mean	(-10.19, 8.43)
P-value	0.8451

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.9.1
Subgroup Factor Test for
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%)	0.0348
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.4312
Sex (Male vs. Female)	0.4565
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.0539
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.9421

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.9.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA
	N = 20
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	14 (70.00)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.9.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA
	N = 17
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	6 (35.29)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.9.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

	ELX/TEZ/IVA
	N = 20
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	12 (60.00)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.9.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline ≥30 kg

	ELX/TEZ/IVA
	N = 17
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	8 (47.06)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.9.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA
	N = 15
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	7 (46.67)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.9.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA
	N = 22
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	13 (59.09)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA
	N = 27
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	12 (44.44)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.9.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA
	N = 10
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	8 (80.00)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

LCI_{2.5} at baseline <10

ELX/TEZ/IVA

N = 19

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

LCI_{2.5} at baseline ≥10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.9.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA
	N = 15
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	8 (53.33)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.9.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA
	N = 22
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	12 (54.55)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Respiration	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.0133
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Body	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Digestion	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Eat	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-abs15-cfqr-re-ch-24wks-sub-test-pb-fmf.sas
Creation: 21JUL2021 22:11

Table 2.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Emotion	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Physical	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Social	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Treatment Burden	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.10.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA
	N = 20
	n (%)
CFQ-R Domain	
Respiration	
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (50.00)
Body	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Digestion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Eat	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Emotion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Physical	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Social	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Treatment Burden	
≥15 Absolute Change through Week 24	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.10.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA
	N = 17
	n (%)
CFQ-R Domain	
Respiration	
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (11.76)
Body	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Digestion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Eat	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Emotion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Physical	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Social	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Treatment Burden	
≥15 Absolute Change through Week 24	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 20
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.10.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Weight at baseline ≥30 kg

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 17
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 15
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 22
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 27
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 10
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.10.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

LCI_{2.5} at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 19
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.10.2

 ≥ 15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

LCI_{2.5} at baseline ≥ 10

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 9
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.10.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 15
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 22
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.7462
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.5782
Sex (Male vs. Female)	0.4840
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.6632
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.1652

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.8059
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.5318
Sex (Male vs. Female)	0.3766
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.7298
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.4819

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.9952
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.6917
Sex (Male vs. Female)	0.4278
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.7285
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.7748

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.4151
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.7666
Sex (Male vs. Female)	0.3837
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.2626
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.9959

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.5242
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.2895
Sex (Male vs. Female)	0.3083
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.6067
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.3137

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.9658
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.8535
Sex (Male vs. Female)	0.9883
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.7899
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.8682

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.1593
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.2043
Sex (Male vs. Female)	0.0180
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.3385
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.3172

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: School

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.5132
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.7828
Sex (Male vs. Female)	0.2856
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.9710
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.4081

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.3551
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.3195
Sex (Male vs. Female)	0.7555
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.2249
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.6404

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.1604
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.2660
Sex (Male vs. Female)	0.1715
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.9627
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.2190

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.1

Subgroup Factor Test for

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	0.9149
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.9893
Sex (Male vs. Female)	0.6972
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.4671
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.9456

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1] P-values are obtained from MMRM with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	78.61 (13.28)
	Median	77.78
	Min, max	61.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	90.83 (6.96)
	Median	91.25
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	12.22 (10.52)
	Median	13.33
	Min, max	-2.22, 31.11
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	85.00 (14.98)
	Median	88.89
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	6.39 (15.53)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	90.12 (8.85)
	Median	88.89
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	12.04 (11.79)
	Median	13.89
	Min, max	-11.11, 38.89
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	92.81 (9.97)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	16.01 (14.28)
	Median	16.67
	Min, max	-11.11, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	93.16 (8.23)
	Median	94.44
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	14.96 (11.65)
	Median	16.67
	Min, max	-11.11, 33.33
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	97.54 (5.27)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	16.19 (13.44)
	Median	19.44
	Min, max	0.00, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	87.91 (11.99)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	86.42 (12.34)
	Median	88.89
	Min, max	56.94, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-1.49 (13.22)
	Median	0.00
	Min, max	-26.39, 22.22
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	84.03 (20.48)
	Median	91.67
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-3.13 (18.37)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	87.50 (14.56)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	0.35 (19.51)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	76.98 (24.35)
	Median	86.11
	Min, max	27.78, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	-9.13 (21.97)
	Median	-5.56
	Min, max	-50.00, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	83.74 (16.31)
	Median	93.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	-3.64 (19.08)
	Median	-5.56
	Min, max	-38.89, 22.22
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	97.22 (2.97)
	Median	97.22
	Min, max	94.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	11.81 (13.09)
	Median	8.33
	Min, max	0.00, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	81.94 (12.98)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	88.71 (11.46)
	Median	90.56
	Min, max	56.94, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	6.76 (13.27)
	Median	5.56
	Min, max	-26.39, 31.11
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	84.21 (16.28)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	3.22 (18.27)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Respiration

Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	89.51 (11.88)
	Median	91.67
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	8.02 (16.08)
	Median	5.56
	Min, max	-27.78, 38.89
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	83.68 (22.63)
	Median	94.44
	Min, max	27.78, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	3.82 (20.96)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	87.96 (14.95)
	Median	94.44
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	5.09 (15.80)
	Median	11.11
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	98.21 (2.82)
	Median	100.00
	Min, max	93.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	18.29 (14.18)
	Median	16.67
	Min, max	0.00, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.99 (14.15)
	Median	88.89
	Min, max	61.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	88.92 (8.06)
	Median	88.89
	Min, max	71.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	4.93 (14.26)
	Median	4.17
	Min, max	-26.39, 27.78
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	84.97 (19.02)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.98 (16.58)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	88.19 (11.98)
	Median	91.67
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	4.86 (17.79)
	Median	8.33
	Min, max	-44.44, 22.22
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	87.78 (15.60)
	Median	94.44
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	5.56 (23.57)
	Median	5.56
	Min, max	-50.00, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	89.72 (11.77)
	Median	93.89
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	7.78 (20.32)
	Median	13.89
	Min, max	-38.89, 33.33
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	96.30 (6.21)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	9.26 (10.02)
	Median	5.56
	Min, max	0.00, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	81.48 (15.53)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	86.11 (11.83)
	Median	88.89
	Min, max	56.94, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.63 (16.85)
	Median	5.56
	Min, max	-26.39, 27.78
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	85.56 (11.84)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.07 (13.02)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	84.13 (14.59)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.97 (21.62)
	Median	5.56
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	82.94 (22.59)
	Median	94.44
	Min, max	27.78, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	2.78 (24.82)
	Median	5.56
	Min, max	-33.33, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	87.22 (17.38)
	Median	94.44
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	5.56 (24.15)
	Median	11.11
	Min, max	-38.89, 33.33
Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	94.44 (7.03)
	Median	97.22
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	12.04 (15.48)
	Median	5.56
	Min, max	0.00, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	83.84 (11.99)
	Median	83.33
	Min, max	61.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	90.64 (8.14)
	Median	91.81
	Min, max	71.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	6.81 (11.14)
	Median	4.17
	Min, max	-13.89, 31.11
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	83.86 (20.71)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	0.79 (19.98)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	92.22 (8.14)
	Median	94.44
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	8.33 (12.55)
	Median	5.56
	Min, max	-11.11, 38.89
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	87.91 (16.58)
	Median	94.44
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	6.21 (19.83)
	Median	11.11
	Min, max	-50.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	90.00 (9.75)
	Median	93.89
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	7.06 (12.61)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	98.54 (2.62)
	Median	100.00
	Min, max	93.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	15.56 (12.64)
	Median	13.89
	Min, max	0.00, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	81.07 (14.06)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	86.68 (9.88)
	Median	88.89
	Min, max	56.94, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	5.61 (14.90)
	Median	5.56
	Min, max	-26.39, 31.11
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	83.13 (17.74)
	Median	83.33
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	2.06 (18.18)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	86.97 (12.47)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	6.62 (18.26)
	Median	5.56
	Min, max	-44.44, 38.89
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	83.12 (20.15)
	Median	94.44
	Min, max	27.78, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	2.78 (23.21)
	Median	5.56
	Min, max	-50.00, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	87.44 (14.04)
	Median	91.11
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	5.78 (19.03)
	Median	11.11
	Min, max	-38.89, 33.33
Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	96.81 (5.00)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	17.29 (13.23)
	Median	19.44
	Min, max	0.00, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	87.78 (10.41)
	Median	86.11
	Min, max	72.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	94.56 (7.75)
	Median	96.39
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	6.78 (9.67)
	Median	4.17
	Min, max	-4.44, 22.22
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	88.89 (16.43)
	Median	94.44
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	2.47 (15.24)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Respiration

Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	95.14 (6.26)
	Median	97.22
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	6.25 (11.28)
	Median	2.78
	Min, max	-5.56, 22.22
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	98.89 (2.48)
	Median	100.00
	Min, max	94.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	14.44 (9.30)
	Median	16.67
	Min, max	0.00, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Respiration

Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	95.83 (2.78)
	Median	94.44
	Min, max	94.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	9.72 (11.45)
	Median	11.11
	Min, max	-5.56, 22.22
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	99.07 (2.27)
	Median	100.00
	Min, max	94.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	7.41 (10.92)
	Median	2.78
	Min, max	0.00, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	85.93 (9.82)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	89.94 (10.66)
	Median	91.39
	Min, max	56.94, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.02 (13.29)
	Median	2.50
	Min, max	-26.39, 22.22
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	84.44 (14.43)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-1.48 (15.64)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Respiration

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	87.70 (12.55)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	2.38 (15.67)
	Median	2.78
	Min, max	-27.78, 22.22
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	92.46 (13.71)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	7.14 (16.37)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\ad hoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	87.67 (15.62)
	Median	93.89
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	3.22 (17.79)
	Median	7.78
	Min, max	-33.33, 27.78
Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	99.38 (1.85)
	Median	100.00
	Min, max	94.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	9.88 (10.31)
	Median	5.56
	Min, max	0.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	80.81 (15.21)
	Median	80.56
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	88.03 (9.54)
	Median	88.89
	Min, max	71.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	7.22 (13.91)
	Median	5.56
	Min, max	-26.39, 31.11
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	84.66 (19.56)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	4.76 (18.28)
	Median	5.56
	Min, max	-50.00, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	89.72 (11.44)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	9.44 (17.20)
	Median	11.11
	Min, max	-44.44, 38.89
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	80.07 (21.79)
	Median	94.44
	Min, max	27.78, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	2.61 (25.92)
	Median	5.56
	Min, max	-50.00, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	89.68 (11.71)
	Median	94.44
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	8.73 (18.19)
	Median	13.89
	Min, max	-38.89, 33.33
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	96.07 (5.30)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	17.86 (14.31)
	Median	22.22
	Min, max	0.00, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	79.44 (22.01)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	82.89 (16.35)
	Median	83.89
	Min, max	42.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	3.44 (17.52)
	Median	0.00
	Min, max	-24.44, 36.11
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (23.22)
	Median	94.44
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	3.89 (17.76)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	82.10 (21.27)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	3.70 (20.87)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	81.70 (17.10)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	4.58 (21.54)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	82.05 (18.45)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	5.13 (16.74)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	77.78 (24.27)
	Median	83.33
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	0.00 (31.43)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.66 (26.09)
	Median	100.00
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.46 (21.43)
	Median	94.44
	Min, max	22.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-0.20 (10.08)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 22.22
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	84.03 (19.02)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-3.47 (12.65)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 11.11

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	82.64 (22.94)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	0.00 (12.17)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	84.92 (20.26)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	-0.79 (6.84)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 11.11

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	91.92 (10.05)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	4.04 (12.45)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	77.78 (26.56)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	4.17 (21.36)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	80.00 (25.39)
	Median	94.44
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	80.94 (19.57)
	Median	83.89
	Min, max	22.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	0.94 (15.31)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 31.11
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	84.21 (18.64)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	1.17 (16.93)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	81.48 (24.10)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	3.09 (20.10)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	79.86 (18.69)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	-0.69 (16.46)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	86.11 (14.31)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	4.63 (16.04)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	73.50 (28.88)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	-0.85 (31.90)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.01 (22.26)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.75 (17.57)
	Median	97.22
	Min, max	42.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	2.75 (13.92)
	Median	0.00
	Min, max	-24.44, 36.11
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.01 (24.25)
	Median	100.00
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (15.21)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	83.33 (19.46)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	0.69 (13.74)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	86.67 (17.92)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	5.19 (16.73)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	87.04 (17.62)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	4.63 (13.78)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	83.95 (15.82)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	4.94 (21.60)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	83.70 (24.08)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	84.93 (18.26)
	Median	94.44
	Min, max	42.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	1.22 (17.33)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 36.11
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	82.96 (25.50)
	Median	100.00
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-0.74 (18.53)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	80.16 (20.52)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-2.38 (16.98)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	83.33 (19.85)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	0.79 (19.72)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	86.67 (17.21)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	-2.22 (14.63)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	87.04 (16.36)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	14.81 (31.95)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	79.80 (23.91)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	81.94 (19.13)
	Median	83.33
	Min, max	22.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	2.15 (12.67)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 31.11
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	84.13 (18.11)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	1.59 (14.18)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	83.89 (22.93)
	Median	100.00
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	5.00 (17.09)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	83.01 (17.62)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	3.27 (14.04)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	86.51 (15.21)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	9.52 (12.97)
	Median	5.56
	Min, max	-11.11, 33.33
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	74.31 (26.52)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	-3.47 (25.25)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	80.66 (24.19)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	82.61 (17.11)
	Median	84.44
	Min, max	42.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	1.95 (15.94)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 36.11
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	81.48 (23.06)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	0.82 (16.29)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	81.20 (20.31)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	1.28 (18.68)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	81.20 (19.06)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	1.28 (17.59)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	85.00 (16.63)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	4.44 (15.88)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	77.08 (23.47)
	Median	83.33
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	3.47 (32.13)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (23.57)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	84.61 (23.08)
	Median	91.67
	Min, max	22.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	1.28 (10.40)
	Median	-1.11
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	90.12 (12.96)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	0.00 (15.71)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	86.11 (27.05)
	Median	100.00
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	4.17 (11.79)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	93.33 (9.94)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	6.67 (9.94)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	94.44 (6.42)
	Median	94.44
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	5.56 (6.42)
	Median	5.56
	Min, max	0.00, 11.11
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	79.63 (29.33)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	-3.70 (9.07)
	Median	-5.56
	Min, max	-11.11, 11.11

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
LCI_{2.5} at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	85.19 (16.62)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	87.11 (14.57)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	1.93 (14.61)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 22.22
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	91.85 (12.22)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	6.67 (16.16)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	88.89 (18.49)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.97 (16.08)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	85.71 (16.55)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	0.79 (14.76)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	87.78 (14.30)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	6.67 (16.73)
	Median	5.56
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	72.84 (27.84)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	-12.35 (22.53)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 11.11

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	78.79 (27.63)
	Median	100.00
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	80.45 (20.78)
	Median	86.67
	Min, max	22.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	1.67 (14.79)
	Median	0.00
	Min, max	-24.44, 36.11
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	77.78 (24.34)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	-3.70 (14.63)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	77.78 (23.08)
	Median	83.33
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	0.56 (18.20)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	81.05 (19.94)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	3.27 (18.33)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	85.71 (17.12)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	3.17 (13.38)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	81.20 (22.40)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	11.11 (27.59)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	78.89 (17.25)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	82.19 (12.23)
	Median	82.22
	Min, max	52.78, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	3.31 (11.13)
	Median	3.24
	Min, max	-22.22, 28.89
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (14.64)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	4.44 (14.15)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	80.25 (15.97)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	1.23 (13.68)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	86.27 (13.91)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	7.84 (14.04)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Digestion

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	82.05 (16.69)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	2.56 (12.95)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	80.16 (15.82)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	1.59 (12.97)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	71.24 (25.17)
	Median	77.78
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	80.03 (14.78)
	Median	84.44
	Min, max	46.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	8.79 (17.89)
	Median	2.78
	Min, max	-16.67, 50.00
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	79.86 (15.83)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	9.72 (18.98)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	77.78 (16.27)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	8.89 (19.34)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	78.57 (20.19)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	11.11 (19.97)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Digestion

Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	78.79 (16.07)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	11.11 (22.22)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 55.56
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	75.00 (15.43)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	8.33 (22.81)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	75.56 (19.94)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	82.26 (13.88)
	Median	83.33
	Min, max	52.78, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	6.70 (14.70)
	Median	3.61
	Min, max	-16.67, 50.00
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	84.21 (14.49)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	9.36 (15.83)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	79.74 (16.31)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	4.58 (14.73)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	81.94 (17.63)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	7.64 (17.55)
	Median	5.56
	Min, max	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	87.96 (11.07)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	10.19 (18.02)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 55.56
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	76.92 (16.64)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	0.00 (14.34)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.16 (23.42)
	Median	77.78
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	79.96 (12.92)
	Median	80.56
	Min, max	46.67, 97.22
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	4.79 (15.02)
	Median	2.78
	Min, max	-22.22, 46.67
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	79.08 (15.66)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	3.92 (17.10)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	78.47 (15.96)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	4.86 (19.02)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	83.70 (17.25)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	11.11 (16.27)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	73.15 (17.38)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	2.78 (17.81)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	80.25 (14.46)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	9.88 (19.60)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	71.11 (19.61)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	81.07 (12.52)
	Median	84.44
	Min, max	58.33, 95.56
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	9.96 (14.86)
	Median	8.33
	Min, max	-8.33, 50.00
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	82.22 (15.02)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	11.11 (17.82)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	76.19 (18.42)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	5.56 (17.84)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 44.44
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	84.92 (13.51)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	14.29 (18.19)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	81.11 (13.91)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	10.00 (18.48)
	Median	5.56
	Min, max	-11.11, 55.56
Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	79.63 (14.77)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	7.41 (13.46)
	Median	5.56
	Min, max	-11.11, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	78.28 (22.35)
	Median	88.89
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	81.29 (14.11)
	Median	82.22
	Min, max	46.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	3.01 (14.18)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 46.67
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	81.48 (15.45)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	3.70 (15.04)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	19 (86.36)
	Mean (SD)	81.29 (13.88)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	19 (86.36)
	Mean (SD)	4.09 (16.23)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	81.05 (19.94)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	5.23 (14.76)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	80.16 (18.06)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	3.97 (17.76)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	77.78 (16.23)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	2.78 (18.37)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	72.43 (22.51)
	Median	77.78
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	80.21 (14.35)
	Median	82.22
	Min, max	46.67, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	7.78 (14.41)
	Median	2.78
	Min, max	-8.33, 50.00
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	81.48 (16.01)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	9.05 (15.42)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	78.63 (16.90)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	6.41 (17.55)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	82.05 (17.80)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	9.83 (17.02)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Digestion

Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	80.56 (17.61)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	6.67 (18.87)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56
Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	76.39 (16.67)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	5.56 (17.68)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (15.93)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	83.89 (10.14)
	Median	81.11
	Min, max	71.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	0.56 (14.80)
	Median	-1.85
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	82.72 (12.56)
	Median	77.78
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	0.00 (18.43)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	7 (70.00)
	Mean (SD)	80.95 (12.36)
	Median	77.78
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	7 (70.00)
	Mean (SD)	-1.59 (11.88)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	86.67 (14.49)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	6.67 (16.85)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	80.56 (5.56)
	Median	77.78
	Min, max	77.78, 88.89
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	5.56 (14.34)
	Median	5.56
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	83.33 (11.65)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	0.00 (15.71)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	81.48 (12.36)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	82.83 (11.11)
	Median	80.56
	Min, max	58.33, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	1.35 (9.94)
	Median	2.78
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	82.96 (13.19)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	1.48 (13.19)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	81.75 (14.85)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	1.59 (11.41)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	83.33 (16.74)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.17 (14.07)
	Median	5.56
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	83.33 (10.80)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	5.56 (9.44)
	Median	5.56
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	83.95 (13.73)
	Median	77.78
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	-1.23 (11.71)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 11.11

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	71.21 (25.12)
	Median	77.78
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	80.09 (14.77)
	Median	84.44
	Min, max	46.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	8.88 (16.70)
	Median	6.39
	Min, max	-16.67, 50.00
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	80.95 (16.53)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	10.58 (17.73)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	19 (86.36)
	Mean (SD)	77.19 (16.76)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	19 (86.36)
	Mean (SD)	7.02 (19.67)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	82.35 (18.03)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	14.38 (17.46)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Digestion

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	78.57 (19.23)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	7.14 (22.48)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	74.36 (15.96)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	7.69 (19.45)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	79.17 (22.86)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	84.65 (17.29)
	Median	93.33
	Min, max	46.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	5.49 (14.61)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	80.00 (21.36)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	0.83 (17.50)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	84.26 (21.75)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	6.48 (19.92)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	79.41 (23.22)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	2.94 (13.48)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	89.74 (16.01)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	10.26 (19.88)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 50.00
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	89.29 (14.03)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	10.71 (16.80)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.35 (19.07)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.30 (21.02)
	Median	90.00
	Min, max	26.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-0.05 (18.87)
	Median	-3.33
	Min, max	-26.67, 40.00
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	85.42 (25.00)
	Median	100.00
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	2.08 (25.73)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	80.00 (22.89)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	-1.11 (21.33)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	88.10 (21.11)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	5.95 (15.48)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	81.82 (27.34)
	Median	100.00
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	3.03 (27.71)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	60.42 (30.78)
	Median	50.00
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	-16.67 (26.73)
	Median	-25.00
	Min, max	-50.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	76.67 (23.20)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	81.40 (20.84)
	Median	89.44
	Min, max	26.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	4.74 (19.18)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 40.00
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	82.46 (21.14)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	5.26 (22.26)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	81.37 (21.96)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	7.84 (23.66)
	Median	16.67
	Min, max	-50.00, 33.33
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	77.08 (25.73)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	3.13 (15.18)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	84.72 (26.07)
	Median	100.00
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	11.11 (23.92)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 50.00
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	75.64 (28.56)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	2.56 (27.09)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.29 (17.56)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	86.13 (16.46)
	Median	95.83
	Min, max	56.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.83 (13.47)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 33.33
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.35 (25.32)
	Median	100.00
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.94 (19.75)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	83.33 (22.77)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-2.08 (15.96)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	90.00 (16.43)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	5.56 (13.61)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	87.50 (17.59)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	2.78 (23.39)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	83.33 (20.41)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	-1.85 (21.15)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	82.22 (18.33)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	86.22 (17.11)
	Median	100.00
	Min, max	62.50, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.00 (18.01)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	84.44 (22.24)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.22 (19.79)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	79.76 (22.81)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-2.38 (22.51)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	89.29 (16.80)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	7.14 (15.63)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	90.00 (17.92)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	8.33 (25.15)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00
Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	83.33 (25.82)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	0.00 (27.89)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	79.55 (22.96)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	81.77 (20.14)
	Median	89.44
	Min, max	26.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	2.22 (16.13)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 40.00
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	80.95 (23.74)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	0.79 (22.65)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	19 (86.36)
	Mean (SD)	84.21 (21.85)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	19 (86.36)
	Mean (SD)	7.02 (18.69)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	78.43 (25.53)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	1.96 (13.02)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	83.33 (24.46)
	Median	91.67
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	5.95 (23.21)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	77.08 (25.73)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	1.04 (23.94)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	80.25 (21.70)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	83.95 (20.73)
	Median	95.83
	Min, max	26.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	3.70 (15.51)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 33.33
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	81.48 (25.04)
	Median	100.00
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	1.23 (19.02)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	83.33 (23.09)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	3.21 (18.27)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	83.97 (23.32)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	3.85 (13.59)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	85.00 (23.51)
	Median	100.00
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	4.17 (22.21)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00
Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	79.17 (26.87)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	2.08 (25.73)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	81.67 (19.95)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	82.56 (13.37)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	0.89 (20.32)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 40.00
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	85.19 (15.47)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	1.85 (28.19)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	7 (70.00)
	Mean (SD)	78.57 (18.54)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	7 (70.00)
	Mean (SD)	2.38 (29.55)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	80.00 (18.26)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	6.67 (19.00)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	91.67 (9.62)
	Median	91.67
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	20.83 (28.46)
	Median	25.00
	Min, max	-16.67, 50.00
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	77.78 (22.77)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	-2.78 (22.15)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
LCI_{2.5} at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	75.56 (24.29)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	80.76 (22.39)
	Median	88.89
	Min, max	26.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	5.20 (19.03)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	80.00 (22.89)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.44 (22.24)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	82.14 (23.99)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	7.14 (24.21)
	Median	8.33
	Min, max	-50.00, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	78.57 (28.06)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.57 (14.88)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	81.67 (27.72)
	Median	91.67
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	8.33 (23.90)
	Median	16.67
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	74.07 (29.00)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	0.00 (25.00)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	84.09 (18.17)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	85.49 (16.30)
	Median	93.33
	Min, max	56.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	1.40 (15.17)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 40.00
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	84.13 (23.26)
	Median	100.00
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	-0.79 (20.73)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	19 (86.36)
	Mean (SD)	82.46 (21.14)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	19 (86.36)
	Mean (SD)	0.00 (17.57)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	87.25 (16.17)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	4.90 (14.15)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	89.29 (16.80)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	5.95 (24.11)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	82.05 (23.04)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	1.28 (24.96)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	86.33 (9.55)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	88.33 (9.09)
	Median	90.67
	Min, max	71.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	1.99 (10.16)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 29.33
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	87.33 (10.35)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	1.00 (9.25)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	93.33 (8.56)
	Median	96.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	7.41 (9.67)
	Median	6.67
	Min, max	-6.67, 33.33
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	87.06 (10.40)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	0.78 (11.99)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	90.77 (11.07)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	5.13 (10.59)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 33.33
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	83.69 (12.71)
	Median	86.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	-2.50 (14.33)
	Median	-6.67
	Min, max	-20.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	87.45 (10.24)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	86.98 (7.96)
	Median	86.67
	Min, max	75.00, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-0.47 (10.60)
	Median	1.67
	Min, max	-21.67, 16.67
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	87.50 (13.08)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-0.83 (13.96)
	Median	6.67
	Min, max	-33.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	85.42 (10.67)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-2.08 (14.14)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 20.00
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	90.00 (9.34)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	0.95 (10.41)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	85.45 (13.93)
	Median	86.67
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	-4.24 (14.07)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 13.33
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	81.67 (12.22)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	-2.50 (15.51)
	Median	-3.33
	Min, max	-26.67, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	84.00 (10.68)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	87.27 (9.11)
	Median	88.33
	Min, max	71.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	3.27 (10.40)
	Median	4.17
	Min, max	-21.67, 29.33
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	86.32 (12.27)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	1.75 (11.51)
	Median	6.67
	Min, max	-20.00, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	88.52 (10.68)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	4.81 (12.69)
	Median	3.33
	Min, max	-26.67, 33.33
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	86.67 (10.33)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	2.08 (12.58)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	90.56 (11.18)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	5.56 (12.97)
	Median	6.67
	Min, max	-20.00, 33.33
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	83.46 (13.20)
	Median	86.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	0.38 (13.34)
	Median	-6.67
	Min, max	-15.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	90.20 (7.50)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	88.22 (7.97)
	Median	90.67
	Min, max	74.67, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-1.97 (9.71)
	Median	-2.67
	Min, max	-16.67, 17.78
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	88.63 (10.74)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-1.57 (11.43)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	90.83 (10.00)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	0.83 (12.85)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 20.00
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	90.22 (9.38)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	-0.44 (9.58)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	86.11 (13.77)
	Median	86.67
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	-3.89 (11.53)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 13.33
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	82.22 (11.55)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	-6.67 (15.63)
	Median	-6.67
	Min, max	-26.67, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	88.00 (9.50)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	86.58 (8.69)
	Median	90.00
	Min, max	74.67, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-1.42 (8.93)
	Median	1.67
	Min, max	-21.67, 11.67
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	87.11 (14.13)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-0.89 (11.23)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	87.62 (11.05)
	Median	90.00
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-0.48 (11.24)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 13.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	86.19 (9.23)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-1.90 (11.82)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	87.33 (11.09)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	-0.67 (13.86)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 13.33
Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	78.89 (13.61)
	Median	76.67
	Min, max	66.67, 93.33
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	-10.00 (9.19)
	Median	-6.67
	Min, max	-26.67, 0.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	86.06 (10.06)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	88.48 (8.48)
	Median	90.33
	Min, max	71.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	2.42 (11.06)
	Median	1.67
	Min, max	-16.67, 29.33
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	87.62 (9.50)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	0.95 (11.79)
	Median	6.67
	Min, max	-33.33, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	91.00 (9.74)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	5.33 (13.44)
	Median	3.33
	Min, max	-20.00, 33.33
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	90.20 (10.31)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	3.14 (10.31)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	89.05 (13.74)
	Median	96.67
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	1.90 (12.66)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 33.33
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	84.48 (11.84)
	Median	86.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	0.31 (15.21)
	Median	-3.33
	Min, max	-20.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	87.16 (9.94)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	86.95 (8.48)
	Median	90.00
	Min, max	71.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	-0.21 (9.78)
	Median	0.00
	Min, max	-21.67, 29.33
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	86.91 (11.76)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	-0.25 (11.91)
	Median	6.67
	Min, max	-33.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	88.72 (10.11)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	1.54 (13.24)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 33.33
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	87.18 (10.14)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	0.00 (11.78)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	87.67 (13.03)
	Median	90.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	0.67 (12.78)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 33.33
Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	81.56 (12.73)
	Median	86.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	-3.44 (13.42)
	Median	-6.67
	Min, max	-26.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	86.00 (9.66)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	89.76 (8.66)
	Median	92.67
	Min, max	76.67, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	3.76 (11.61)
	Median	5.83
	Min, max	-16.67, 17.78
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	88.89 (11.06)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	1.48 (10.42)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	92.50 (10.95)
	Median	100.00
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	7.50 (10.35)
	Median	6.67
	Min, max	-6.67, 20.00
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	94.67 (5.58)
	Median	93.33
	Min, max	86.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	5.33 (5.58)
	Median	6.67
	Min, max	0.00, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	91.67 (10.00)
	Median	93.33
	Min, max	80.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	1.67 (15.75)
	Median	6.67
	Min, max	-20.00, 13.33
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	86.67 (11.16)
	Median	83.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	0.00 (17.89)
	Median	3.33
	Min, max	-20.00, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
LCI_{2.5} at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	89.78 (9.04)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	87.83 (8.87)
	Median	90.00
	Min, max	76.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-1.95 (10.11)
	Median	0.00
	Min, max	-21.67, 11.67
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (9.97)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-0.89 (9.04)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	90.00 (11.62)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	0.48 (12.11)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 13.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	88.57 (9.93)
	Median	90.00
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-0.95 (11.05)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	89.33 (9.53)
	Median	86.67
	Min, max	80.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	0.00 (12.17)
	Median	3.33
	Min, max	-20.00, 13.33
Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	82.22 (10.54)
	Median	80.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	-8.15 (11.44)
	Median	-6.67
	Min, max	-26.67, 6.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	84.85 (9.91)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	87.63 (8.45)
	Median	90.33
	Min, max	71.67, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (10.20)
	Median	2.50
	Min, max	-13.33, 29.33
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	86.35 (12.56)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	0.95 (13.04)
	Median	6.67
	Min, max	-33.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	89.33 (9.53)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	4.67 (13.17)
	Median	3.33
	Min, max	-20.00, 33.33
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	88.24 (10.15)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	2.35 (11.29)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	87.62 (14.53)
	Median	93.33
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	1.43 (13.88)
	Median	0.00
	Min, max	-26.67, 33.33
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	83.46 (13.75)
	Median	86.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	1.41 (15.33)
	Median	-6.67
	Min, max	-15.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	75.56 (16.36)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	82.63 (10.00)
	Median	82.78
	Min, max	64.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	7.07 (12.35)
	Median	4.17
	Min, max	-11.11, 33.33
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	78.33 (15.07)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (14.36)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	82.10 (12.72)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	6.79 (17.93)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	86.27 (14.45)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	12.42 (17.52)
	Median	22.22
	Min, max	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Health Perceptions

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	81.20 (15.31)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	4.27 (12.45)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	86.51 (13.90)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	10.32 (12.68)
	Median	5.56
	Min, max	0.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	84.31 (15.24)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	84.23 (10.26)
	Median	88.89
	Min, max	58.33, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-0.08 (15.82)
	Median	-9.72
	Min, max	-22.22, 24.44
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	83.68 (16.66)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-0.35 (17.27)
	Median	-2.78
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Health Perceptions

Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	84.72 (15.11)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	1.39 (16.67)
	Median	-5.56
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	83.33 (12.13)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	-0.79 (15.39)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Health Perceptions

Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	80.81 (19.30)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	-4.04 (29.93)
	Median	-11.11
	Min, max	-44.44, 44.44
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	88.89 (8.40)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	4.17 (15.64)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	77.22 (17.47)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	84.10 (11.04)
	Median	87.78
	Min, max	64.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	6.88 (15.19)
	Median	4.44
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	79.53 (16.26)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	2.92 (17.70)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	86.42 (14.54)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	10.49 (18.07)
	Median	5.56
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	83.33 (14.05)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	7.64 (18.91)
	Median	5.56
	Min, max	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	84.26 (18.02)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	0.93 (15.32)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	86.32 (12.13)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	11.11 (15.71)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.35 (14.73)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.50 (8.91)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 94.44
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.15 (12.67)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 24.44
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.03 (15.66)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-0.33 (13.10)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	79.86 (12.32)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-2.78 (13.76)
	Median	-5.56
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	86.67 (12.74)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	5.19 (16.73)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	77.78 (15.71)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	0.00 (28.03)
	Median	5.56
	Min, max	-44.44, 44.44
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	88.89 (12.42)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	3.70 (9.62)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	83.70 (14.47)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	85.76 (7.79)
	Median	83.33
	Min, max	72.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.06 (14.13)
	Median	2.78
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	86.30 (8.62)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.59 (13.75)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	82.54 (9.46)
	Median	77.78
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	0.00 (12.33)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	88.89 (10.68)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	6.35 (18.34)
	Median	5.56
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	82.22 (15.89)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	1.11 (20.59)
	Median	5.56
	Min, max	-44.44, 22.22
Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	90.74 (10.92)
	Median	94.44
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	5.56 (15.32)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	76.77 (17.11)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	81.73 (11.16)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	4.97 (14.64)
	Median	0.00
	Min, max	-13.89, 33.33
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	76.72 (18.56)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	0.53 (17.02)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	83.89 (16.31)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	7.22 (19.84)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	81.70 (14.67)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	6.54 (17.59)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	80.16 (18.06)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	0.00 (23.87)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	86.11 (12.51)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	9.03 (13.59)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	78.60 (17.68)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	82.21 (10.59)
	Median	82.22
	Min, max	58.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	3.61 (14.43)
	Median	2.78
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	80.86 (15.28)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	2.26 (14.31)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	81.62 (13.68)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	3.85 (15.70)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	82.91 (13.42)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	5.13 (18.39)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	81.11 (16.95)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	1.67 (21.10)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44
Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	85.42 (12.65)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	9.72 (14.56)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	82.22 (11.94)
	Median	77.78
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	86.48 (7.87)
	Median	88.89
	Min, max	72.22, 97.22
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	4.26 (14.75)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 25.93
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	80.25 (18.24)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	-1.23 (19.60)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	88.89 (13.28)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	5.56 (23.00)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	95.56 (6.09)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	13.33 (12.17)
	Median	22.22
	Min, max	0.00, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	80.56 (18.98)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	-5.56 (29.40)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	92.59 (9.07)
	Median	94.44
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	3.70 (11.48)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	80.74 (16.52)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	82.78 (11.24)
	Median	83.33
	Min, max	64.44, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.04 (15.22)
	Median	-2.22
	Min, max	-22.22, 25.93
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	81.11 (12.91)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	0.37 (14.92)
	Median	-5.56
	Min, max	-22.22, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	84.13 (14.27)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.17 (17.12)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	83.33 (14.29)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	2.38 (17.53)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	80.00 (15.54)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	-3.33 (21.63)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22
Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	85.19 (13.61)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	3.70 (9.62)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	78.79 (16.41)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	83.76 (9.34)
	Median	85.00
	Min, max	58.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	4.97 (13.89)
	Median	2.78
	Min, max	-16.67, 33.33
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	80.42 (17.88)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	2.12 (16.34)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	82.78 (13.72)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	5.00 (17.83)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	86.27 (12.75)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	9.80 (17.52)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	81.75 (18.29)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	3.17 (22.82)
	Median	5.56
	Min, max	-44.44, 44.44
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	88.89 (11.11)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	11.11 (15.71)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	90.42 (9.85)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	94.73 (7.18)
	Median	97.92
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	4.31 (10.90)
	Median	0.83
	Min, max	-16.67, 22.92
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	94.17 (7.58)
	Median	97.92
	Min, max	79.17, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	3.75 (9.45)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	96.99 (6.52)
	Median	100.00
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	5.32 (8.19)
	Median	2.08
	Min, max	-8.33, 20.83
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	93.87 (16.08)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	2.70 (19.09)
	Median	8.33
	Min, max	-62.50, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	98.08 (4.69)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	7.37 (9.03)
	Median	4.17
	Min, max	0.00, 25.00
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	94.64 (9.59)
	Median	100.00
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	1.79 (12.73)
	Median	0.00
	Min, max	-20.83, 29.17

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	87.25 (20.01)
	Median	95.83
	Min, max	25.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	93.73 (5.27)
	Median	95.83
	Min, max	82.29, 99.17
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	6.47 (15.99)
	Median	-0.83
	Min, max	-4.17, 57.50
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	95.05 (7.64)
	Median	97.92
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	7.55 (16.05)
	Median	2.08
	Min, max	-8.33, 45.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	95.05 (6.31)
	Median	95.83
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	7.55 (19.08)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 58.33
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	91.67 (17.68)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	2.68 (18.24)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	93.94 (6.28)
	Median	95.83
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	2.65 (20.44)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 62.50
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	93.23 (6.66)
	Median	93.75
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	13.02 (25.24)
	Median	2.08
	Min, max	-8.33, 62.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	88.96 (12.63)
	Median	93.75
	Min, max	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	94.18 (5.83)
	Median	96.35
	Min, max	82.29, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	5.22 (11.15)
	Median	0.00
	Min, max	-13.54, 25.00
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	96.05 (5.64)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	6.80 (12.20)
	Median	0.00
	Min, max	-4.17, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	96.99 (4.91)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	6.48 (12.15)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 37.50
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	89.84 (22.36)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	-2.34 (19.36)
	Median	0.00
	Min, max	-62.50, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	97.22 (5.71)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	1.74 (9.48)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 25.00
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	94.23 (7.89)
	Median	100.00
	Min, max	79.17, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	4.17 (16.05)
	Median	0.00
	Min, max	-20.83, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	88.97 (18.22)
	Median	95.83
	Min, max	25.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	94.38 (7.01)
	Median	95.83
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	5.40 (15.87)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 57.50
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	92.89 (9.05)
	Median	95.83
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	3.92 (13.54)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 45.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Weight at baseline ≥ 30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	95.05 (7.79)
	Median	100.00
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	6.25 (16.60)
	Median	2.08
	Min, max	-16.67, 58.33
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	96.11 (5.56)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	8.06 (16.25)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	95.14 (5.85)
	Median	95.83
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	8.68 (19.09)
	Median	2.08
	Min, max	-8.33, 62.50
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	93.98 (9.80)
	Median	100.00
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	8.33 (22.44)
	Median	4.17
	Min, max	-20.83, 62.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	88.06 (12.39)
	Median	87.50
	Min, max	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	94.42 (5.54)
	Median	95.83
	Min, max	82.29, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	6.36 (9.93)
	Median	1.67
	Min, max	-4.17, 23.96
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	94.44 (6.43)
	Median	95.83
	Min, max	79.17, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	6.39 (13.26)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	94.64 (7.39)
	Median	95.83
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	6.25 (13.94)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 37.50
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	93.45 (17.66)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	5.06 (12.36)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	95.00 (7.30)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	5.42 (12.58)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 25.00
Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	97.92 (3.49)
	Median	100.00
	Min, max	91.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	10.42 (16.19)
	Median	4.17
	Min, max	0.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	89.58 (17.14)
	Median	95.83
	Min, max	25.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	94.17 (6.91)
	Median	96.67
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	4.58 (15.40)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 57.50
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	94.64 (8.35)
	Median	100.00
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	4.76 (12.66)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 45.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	97.08 (5.59)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	6.46 (14.71)
	Median	2.08
	Min, max	-12.50, 58.33
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	92.40 (16.15)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	0.74 (22.40)
	Median	0.00
	Min, max	-62.50, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	97.02 (4.45)
	Median	100.00
	Min, max	87.50, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	5.06 (17.23)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 62.50
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	92.71 (9.44)
	Median	97.92
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	4.17 (19.54)
	Median	0.00
	Min, max	-20.83, 62.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	89.81 (16.32)
	Median	95.83
	Min, max	25.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	94.57 (5.98)
	Median	96.88
	Min, max	82.29, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	4.75 (13.33)
	Median	0.00
	Min, max	-13.54, 57.50
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	94.91 (7.61)
	Median	100.00
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	5.09 (12.94)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 45.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	95.99 (6.72)
	Median	100.00
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	5.93 (14.73)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 58.33
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	91.99 (17.87)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	1.92 (19.41)
	Median	0.00
	Min, max	-62.50, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	96.25 (5.88)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	5.42 (15.65)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 62.50
Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	95.83 (6.80)
	Median	100.00
	Min, max	79.17, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	7.81 (19.36)
	Median	2.08
	Min, max	-20.83, 62.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	86.67 (12.23)
	Median	89.58
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	93.46 (7.42)
	Median	95.42
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	6.79 (13.90)
	Median	4.17
	Min, max	-16.67, 25.00
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	93.52 (7.54)
	Median	95.83
	Min, max	79.17, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	6.48 (12.86)
	Median	4.17
	Min, max	-12.50, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	96.35 (5.65)
	Median	97.92
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	7.81 (13.07)
	Median	8.33
	Min, max	-12.50, 25.00
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	97.50 (5.59)
	Median	100.00
	Min, max	87.50, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	6.67 (12.71)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	95.83 (5.89)
	Median	97.92
	Min, max	87.50, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	4.17 (14.43)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 25.00
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	89.58 (11.41)
	Median	91.67
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	0.69 (16.54)
	Median	0.00
	Min, max	-20.83, 29.17

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
LCI_{2.5} at baseline ≥ 10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	93.06 (8.28)
	Median	95.83
	Min, max	75.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	94.36 (6.96)
	Median	95.83
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	1.31 (10.44)
	Median	-0.83
	Min, max	-16.67, 22.92
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	95.56 (5.56)
	Median	95.83
	Min, max	79.17, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.50 (8.88)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	97.92 (2.71)
	Median	100.00
	Min, max	91.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	4.76 (7.81)
	Median	2.08
	Min, max	-4.17, 20.83
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	92.56 (17.54)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-0.60 (20.01)
	Median	0.00
	Min, max	-62.50, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	96.25 (6.04)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	2.50 (10.61)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 25.00
Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	93.06 (10.83)
	Median	100.00
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	-2.78 (10.83)
	Median	0.00
	Min, max	-20.83, 8.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	86.17 (18.20)
	Median	89.58
	Min, max	25.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	94.20 (5.99)
	Median	96.35
	Min, max	82.29, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	8.03 (14.58)
	Median	1.88
	Min, max	-4.17, 57.50
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	93.85 (8.70)
	Median	100.00
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	7.54 (14.77)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 45.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	94.79 (7.87)
	Median	100.00
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	7.50 (17.45)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 58.33
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	93.14 (16.27)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	5.39 (17.10)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	96.13 (5.77)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	7.14 (17.86)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 62.50
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	94.87 (6.84)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	11.86 (20.68)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 62.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	81.67 (19.61)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	86.54 (11.37)
	Median	88.54
	Min, max	56.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	4.88 (15.72)
	Median	0.00
	Min, max	-17.78, 48.33
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (14.56)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	1.67 (14.71)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	90.28 (13.48)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	8.80 (17.73)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 66.67
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	89.54 (12.33)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	9.15 (17.34)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: School

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	85.26 (14.50)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	3.21 (21.93)
	Median	0.00
	Min, max	-41.67, 50.00
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	84.92 (16.33)
	Median	90.28
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	3.97 (21.26)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	78.92 (21.87)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	81.89 (16.14)
	Median	87.50
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	2.97 (11.66)
	Median	4.17
	Min, max	-16.67, 25.00
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	85.42 (11.59)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	7.81 (16.52)
	Median	8.33
	Min, max	-25.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	81.77 (19.06)
	Median	83.33
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	3.13 (13.90)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 33.33
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	77.98 (19.23)
	Median	83.33
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	-0.60 (15.14)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: School

Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	74.24 (22.50)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	-6.06 (17.91)
	Median	0.00
	Min, max	-41.67, 16.67
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	81.25 (28.43)
	Median	95.83
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	1.04 (14.39)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	75.83 (22.60)
	Median	75.00
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	83.67 (15.49)
	Median	88.54
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	7.83 (16.90)
	Median	7.29
	Min, max	-17.78, 48.33
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	81.14 (14.39)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	6.58 (18.34)
	Median	8.33
	Min, max	-25.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: School

Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	85.65 (19.34)
	Median	91.67
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	10.19 (19.71)
	Median	8.33
	Min, max	-25.00, 66.67
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	84.20 (18.91)
	Median	90.28
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	9.20 (17.65)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: School

Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	85.42 (18.16)
	Median	91.67
	Min, max	41.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	4.86 (25.49)
	Median	8.33
	Min, max	-41.67, 50.00
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	81.20 (22.26)
	Median	88.89
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	4.91 (22.34)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.78 (16.61)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.27 (11.84)
	Median	87.50
	Min, max	56.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-0.51 (7.21)
	Median	0.00
	Min, max	-15.00, 15.00
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	87.75 (11.07)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	1.96 (11.98)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	86.98 (13.60)
	Median	87.50
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	1.56 (9.24)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 25.00
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	84.44 (14.39)
	Median	91.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	0.00 (15.11)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: School

Weight at baseline ≥ 30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	75.00 (19.14)
	Median	79.17
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	-6.94 (11.70)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 8.33
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	87.04 (19.59)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	0.00 (12.50)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	78.89 (22.68)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	81.72 (18.84)
	Median	87.50
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.83 (9.73)
	Median	2.08
	Min, max	-16.67, 16.67
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (12.60)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.44 (15.06)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: School

Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	78.57 (21.36)
	Median	83.33
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	0.00 (9.81)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 8.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	84.52 (21.40)
	Median	91.67
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	5.95 (9.49)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	79.17 (21.25)
	Median	87.50
	Min, max	41.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	-0.83 (16.41)
	Median	0.00
	Min, max	-41.67, 16.67
Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	72.22 (32.35)
	Median	79.17
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	-2.78 (11.39)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 8.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	81.44 (19.23)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	86.23 (8.94)
	Median	87.50
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	4.79 (16.24)
	Median	0.00
	Min, max	-17.78, 48.33
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	84.92 (13.85)
	Median	91.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	4.37 (16.38)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	91.67 (9.75)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	10.42 (18.31)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 66.67
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	84.15 (12.02)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	3.76 (21.38)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	80.95 (18.03)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	-1.19 (23.31)
	Median	0.00
	Min, max	-41.67, 50.00
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	87.85 (13.90)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	5.03 (20.74)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: School

Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	79.01 (22.21)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	83.00 (15.05)
	Median	85.42
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	3.99 (13.98)
	Median	2.08
	Min, max	-17.78, 48.33
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	84.57 (13.01)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	5.56 (15.68)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	84.29 (18.31)
	Median	91.67
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	5.45 (15.98)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 66.67
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	83.87 (17.43)
	Median	90.28
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	5.02 (15.75)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	78.33 (19.94)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	-1.67 (21.05)
	Median	0.00
	Min, max	-41.67, 50.00
Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	80.03 (23.07)
	Median	86.11
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	3.99 (21.85)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	84.17 (14.93)
	Median	87.50
	Min, max	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	88.19 (9.08)
	Median	89.58
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	4.03 (14.21)
	Median	-0.83
	Min, max	-15.00, 27.78
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	83.33 (14.43)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	0.93 (15.84)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	92.71 (6.95)
	Median	91.67
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	8.33 (17.25)
	Median	4.17
	Min, max	-16.67, 33.33
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	86.67 (12.64)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	3.33 (24.01)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	89.58 (10.49)
	Median	91.67
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	2.08 (18.48)
	Median	8.33
	Min, max	-25.00, 16.67
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	93.06 (9.74)
	Median	95.83
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	0.00 (5.27)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 8.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
LCI_{2.5} at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	87.22 (12.14)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	88.74 (8.83)
	Median	89.58
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	1.52 (12.90)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 27.78
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	89.44 (9.16)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.22 (11.98)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	89.29 (11.98)
	Median	91.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	2.38 (14.41)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	89.29 (11.52)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	2.38 (18.61)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	85.00 (17.48)
	Median	87.50
	Min, max	41.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	0.00 (19.64)
	Median	4.17
	Min, max	-41.67, 25.00
Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	88.89 (17.18)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	-1.85 (15.47)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	75.76 (23.70)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	81.45 (15.83)
	Median	84.38
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	5.69 (14.50)
	Median	3.13
	Min, max	-17.78, 48.33
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	80.56 (14.51)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	5.95 (17.90)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	84.17 (19.29)
	Median	91.67
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	8.75 (16.99)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 66.67
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	80.23 (19.22)
	Median	83.33
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	6.70 (15.56)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	76.79 (19.93)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	-1.79 (21.48)
	Median	0.00
	Min, max	-41.67, 50.00
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	79.91 (23.11)
	Median	88.89
	Min, max	25.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	6.20 (20.64)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 58.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	58.61 (25.96)
	Median	55.56
	Min, max	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	64.48 (20.50)
	Median	65.56
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	5.87 (19.76)
	Median	10.00
	Min, max	-44.44, 37.78
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	59.44 (24.79)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	0.83 (20.73)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	66.05 (19.98)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	7.10 (23.01)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	65.36 (23.53)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	6.86 (22.53)
	Median	11.11
	Min, max	-44.44, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	66.67 (23.57)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	7.26 (24.99)
	Median	11.11
	Min, max	-44.44, 44.44
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	61.90 (23.76)
	Median	61.11
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	3.97 (22.05)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	60.78 (28.09)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	61.14 (24.56)
	Median	63.89
	Min, max	2.22, 91.67
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.36 (14.95)
	Median	2.22
	Min, max	-36.11, 25.00
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	58.33 (26.14)
	Median	61.11
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-4.86 (17.67)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	61.11 (22.59)
	Median	66.67
	Min, max	11.11, 88.89
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	0.69 (19.23)
	Median	11.11
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	63.49 (28.72)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	0.00 (15.10)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	59.60 (37.61)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	-3.03 (24.89)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	63.89 (32.39)
	Median	77.78
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	6.94 (10.18)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	55.28 (24.88)
	Median	55.56
	Min, max	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	63.31 (16.81)
	Median	63.70
	Min, max	36.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	8.04 (15.53)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 37.78
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	57.89 (19.09)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	0.88 (13.89)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	64.20 (16.85)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	7.72 (21.65)
	Median	5.56
	Min, max	-33.33, 55.56
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	68.06 (22.54)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	9.38 (18.11)
	Median	5.56
	Min, max	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	74.07 (24.31)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	8.80 (25.01)
	Median	11.11
	Min, max	-44.44, 44.44
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	59.83 (18.45)
	Median	55.56
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	11.11 (18.14)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	64.71 (28.39)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	62.52 (27.80)
	Median	66.67
	Min, max	2.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.19 (18.94)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	60.13 (30.95)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-4.58 (24.23)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	63.19 (25.57)
	Median	72.22
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	0.00 (20.69)
	Median	5.56
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	60.74 (28.75)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	-2.22 (19.79)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	52.78 (32.87)
	Median	61.11
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	-3.70 (24.31)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	66.67 (36.00)
	Median	77.78
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	-3.70 (15.71)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 11.11

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	72.22 (22.32)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	71.11 (22.29)
	Median	69.44
	Min, max	30.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-1.11 (19.44)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	70.37 (23.63)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-1.85 (25.17)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	69.84 (23.24)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-2.78 (23.55)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	72.22 (25.69)
	Median	72.22
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-0.40 (18.29)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	70.00 (29.19)
	Median	72.22
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	-1.67 (25.13)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	75.93 (25.74)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	-3.70 (16.73)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 11.11

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	51.01 (26.26)
	Median	55.56
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	57.38 (20.82)
	Median	61.48
	Min, max	2.22, 91.67
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	6.37 (16.17)
	Median	5.83
	Min, max	-36.11, 37.78
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	50.79 (23.19)
	Median	55.56
	Min, max	0.00, 88.89
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	-1.59 (14.61)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 11.11

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	59.44 (18.83)
	Median	66.67
	Min, max	11.11, 88.89
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	8.89 (18.59)
	Median	11.11
	Min, max	-33.33, 55.56
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	58.17 (24.38)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	7.19 (20.39)
	Median	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	58.73 (31.25)
	Median	61.11
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	5.56 (25.32)
	Median	11.11
	Min, max	-44.44, 44.44
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	57.64 (25.73)
	Median	61.11
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	8.33 (18.37)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	59.26 (27.22)
	Median	55.56
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	60.49 (23.70)
	Median	63.89
	Min, max	2.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	1.23 (17.86)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 37.78
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	57.20 (26.64)
	Median	55.56
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	-2.06 (20.91)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	61.54 (22.27)
	Median	66.67
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	2.56 (21.15)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	61.54 (26.52)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	2.56 (18.14)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	58.33 (30.13)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	1.11 (25.97)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44
Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	58.33 (27.67)
	Median	61.11
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	2.08 (19.55)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	60.56 (26.25)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 88.89
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	69.57 (16.80)
	Median	72.22
	Min, max	44.44, 91.67
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	9.02 (16.82)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 29.63
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	64.20 (19.86)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 88.89
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	-0.62 (14.81)
	Median	0.00
	Min, max	-27.78, 11.11

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	70.83 (15.64)
	Median	72.22
	Min, max	44.44, 88.89
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	9.03 (22.21)
	Median	11.11
	Min, max	-27.78, 44.44
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	80.00 (12.17)
	Median	77.78
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	10.00 (27.33)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	88.89 (15.71)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	9.72 (20.48)
	Median	11.11
	Min, max	-16.67, 33.33
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	74.07 (20.69)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	12.96 (12.99)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
LCI_{2.5} at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	65.56 (21.23)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	69.12 (13.34)
	Median	66.67
	Min, max	47.22, 91.67
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	3.57 (16.64)
	Median	2.22
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	60.74 (19.64)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-4.81 (18.17)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	67.46 (13.41)
	Median	66.67
	Min, max	44.44, 88.89
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.57 (21.75)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	73.02 (16.72)
	Median	66.67
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	9.13 (18.44)
	Median	5.56
	Min, max	-16.67, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	72.22 (22.98)
	Median	72.22
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	9.44 (26.97)
	Median	11.11
	Min, max	-44.44, 44.44
Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	74.07 (17.57)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	3.70 (9.62)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 11.11

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	55.56 (29.50)
	Median	55.56
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	58.74 (26.08)
	Median	56.39
	Min, max	2.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	3.18 (18.77)
	Median	2.50
	Min, max	-44.44, 37.78
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	57.67 (28.68)
	Median	55.56
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	0.53 (20.33)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	61.11 (25.11)
	Median	66.67
	Min, max	11.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	4.44 (21.45)
	Median	11.11
	Min, max	-44.44, 55.56
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	57.52 (29.72)
	Median	44.44
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	-0.65 (19.83)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	57.14 (34.00)
	Median	61.11
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	-2.38 (23.13)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	54.70 (29.21)
	Median	44.44
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	5.98 (22.96)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	75.33 (11.47)
	Median	80.00
	Min, max	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	78.30 (11.08)
	Median	77.67
	Min, max	60.00, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	2.97 (10.54)
	Median	3.33
	Min, max	-16.67, 24.44
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	77.00 (11.94)
	Median	80.00
	Min, max	53.33, 93.33
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	1.67 (11.21)
	Median	3.33
	Min, max	-26.67, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	80.00 (13.72)
	Median	80.00
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	4.44 (13.53)
	Median	6.67
	Min, max	-33.33, 26.67
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	81.08 (13.96)
	Median	80.00
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	5.78 (13.92)
	Median	6.67
	Min, max	-21.67, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	80.00 (10.89)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 93.33
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	4.10 (9.64)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 20.00
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	77.62 (11.87)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	1.90 (10.27)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	76.86 (13.36)
	Median	73.33
	Min, max	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	74.71 (7.99)
	Median	75.00
	Min, max	58.33, 86.67
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.16 (13.90)
	Median	0.00
	Min, max	-41.67, 14.67
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	72.50 (13.31)
	Median	73.33
	Min, max	40.00, 93.33
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-4.58 (20.03)
	Median	0.00
	Min, max	-53.33, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	72.29 (11.14)
	Median	73.33
	Min, max	53.33, 93.33
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-3.96 (17.18)
	Median	0.00
	Min, max	-46.67, 20.00
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	77.62 (13.74)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	0.95 (17.12)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	78.79 (11.48)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	-0.61 (16.45)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 20.00
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	70.83 (7.07)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 80.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	0.83 (11.51)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	76.67 (12.89)
	Median	76.67
	Min, max	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	77.48 (10.79)
	Median	76.33
	Min, max	58.33, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	0.82 (14.12)
	Median	1.50
	Min, max	-41.67, 24.44
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	75.79 (11.38)
	Median	73.33
	Min, max	53.33, 93.33
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	-1.05 (15.60)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	78.33 (14.83)
	Median	73.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	2.41 (15.92)
	Median	6.67
	Min, max	-46.67, 26.67
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	76.98 (15.52)
	Median	73.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	0.73 (17.84)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	80.00 (10.64)
	Median	76.67
	Min, max	60.00, 93.33
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	0.00 (15.83)
	Median	3.33
	Min, max	-40.00, 20.00
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	79.49 (9.21)
	Median	80.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	3.59 (11.42)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.29 (11.73)
	Median	80.00
	Min, max	53.33, 93.33
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.67 (8.77)
	Median	76.67
	Min, max	60.00, 88.33
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.37 (10.17)
	Median	3.33
	Min, max	-16.67, 14.67
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	74.12 (14.12)
	Median	73.33
	Min, max	40.00, 93.33
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-1.18 (16.54)
	Median	0.00
	Min, max	-53.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	74.17 (10.58)
	Median	80.00
	Min, max	53.33, 86.67
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-1.67 (15.68)
	Median	3.33
	Min, max	-33.33, 20.00
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	82.22 (11.45)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	6.67 (12.08)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	78.89 (11.66)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	3.89 (10.03)
	Median	3.33
	Min, max	-13.33, 20.00
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	68.89 (10.00)
	Median	66.67
	Min, max	60.00, 86.67
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	-1.48 (8.68)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	76.00 (14.86)
	Median	80.00
	Min, max	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	75.13 (9.92)
	Median	75.00
	Min, max	58.33, 88.33
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-0.87 (14.60)
	Median	3.33
	Min, max	-41.67, 13.33
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	76.00 (11.21)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 93.33
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (15.12)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	70.48 (13.00)
	Median	70.00
	Min, max	53.33, 93.33
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-4.76 (19.29)
	Median	3.33
	Min, max	-46.67, 13.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	77.14 (12.18)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	1.90 (15.78)
	Median	6.67
	Min, max	-40.00, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	75.33 (10.91)
	Median	76.67
	Min, max	60.00, 93.33
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	-1.33 (16.57)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 20.00
Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	73.33 (11.93)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 86.67
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	2.22 (10.89)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	76.06 (10.42)
	Median	73.33
	Min, max	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	77.68 (9.85)
	Median	77.33
	Min, max	60.00, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	1.62 (10.69)
	Median	0.83
	Min, max	-16.67, 24.44
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	74.29 (13.71)
	Median	73.33
	Min, max	40.00, 93.33
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	-1.90 (16.62)
	Median	0.00
	Min, max	-53.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	80.50 (11.56)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	4.17 (11.79)
	Median	6.67
	Min, max	-20.00, 26.67
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	81.47 (14.98)
	Median	80.00
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	5.00 (15.37)
	Median	0.00
	Min, max	-21.67, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	82.38 (10.33)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	4.29 (9.99)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 20.00
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	75.83 (10.58)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	1.25 (10.67)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	76.30 (13.88)
	Median	80.00
	Min, max	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	76.49 (9.70)
	Median	76.00
	Min, max	58.33, 96.00
Average change through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	0.19 (12.86)
	Median	3.33
	Min, max	-41.67, 16.00
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	75.31 (12.52)
	Median	80.00
	Min, max	40.00, 93.33
Absolute change at Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	-0.99 (16.30)
	Median	0.00
	Min, max	-53.33, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	74.36 (13.29)
	Median	73.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	-1.54 (16.79)
	Median	0.00
	Min, max	-46.67, 20.00
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	77.88 (13.66)
	Median	80.00
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	1.99 (14.68)
	Median	3.33
	Min, max	-40.00, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	79.00 (11.30)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (74.07)
	Mean (SD)	1.33 (13.95)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 20.00
Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	76.67 (11.16)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	3.75 (11.15)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	75.33 (6.32)
	Median	73.33
	Min, max	66.67, 86.67
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	77.08 (10.66)
	Median	77.00
	Min, max	60.00, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	1.74 (11.18)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 24.44
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	74.07 (13.52)
	Median	73.33
	Min, max	53.33, 93.33
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	-1.48 (15.19)
	Median	-6.67
	Min, max	-26.67, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	82.92 (9.99)
	Median	81.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	7.08 (9.50)
	Median	6.67
	Min, max	-6.67, 26.67
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	88.00 (11.93)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	12.00 (17.89)
	Median	20.00
	Min, max	-13.33, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	81.67 (10.00)
	Median	80.00
	Min, max	73.33, 93.33
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	5.00 (8.39)
	Median	6.67
	Min, max	-6.67, 13.33
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	71.11 (9.11)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 80.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	-4.44 (5.44)
	Median	-3.33
	Min, max	-13.33, 0.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
LCI_{2.5} at baseline ≥ 10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	78.22 (11.94)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	75.91 (12.04)
	Median	76.00
	Min, max	58.33, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-2.31 (14.78)
	Median	-3.33
	Min, max	-41.67, 24.44
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	74.67 (12.14)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 93.33
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-3.56 (15.09)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	77.14 (14.49)
	Median	73.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-1.90 (17.23)
	Median	3.33
	Min, max	-46.67, 26.67
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	78.93 (15.60)
	Median	76.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-0.12 (19.18)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	78.67 (12.09)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 93.33
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	-2.00 (16.04)
	Median	3.33
	Min, max	-40.00, 13.33
Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	71.85 (11.44)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 93.33
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	-5.19 (8.68)
	Median	-6.67
	Min, max	-13.33, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	74.55 (12.45)
	Median	80.00
	Min, max	53.33, 93.33
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	77.15 (8.26)
	Median	77.00
	Min, max	63.33, 96.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	2.61 (10.16)
	Median	3.33
	Min, max	-16.67, 16.00
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	75.24 (13.19)
	Median	80.00
	Min, max	40.00, 93.33
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	0.63 (16.45)
	Median	6.67
	Min, max	-53.33, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	75.83 (12.18)
	Median	80.00
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	2.17 (14.76)
	Median	6.67
	Min, max	-33.33, 20.00
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	80.00 (12.47)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	6.67 (11.06)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	80.00 (10.46)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	4.76 (10.27)
	Median	3.33
	Min, max	-13.33, 20.00
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	77.44 (10.01)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	6.15 (9.21)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	61.67 (29.17)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	73.75 (23.93)
	Median	80.00
	Min, max	13.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	12.08 (23.41)
	Median	13.33
	Min, max	-33.33, 46.67
Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	70.00 (35.71)
	Median	83.33
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	8.33 (28.36)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2

Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	70.37 (27.75)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	11.11 (25.57)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	66.67 (31.18)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (85.00)
	Mean (SD)	9.80 (30.65)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	74.36 (27.74)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	17.95 (35.00)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	78.57 (30.96)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	14 (70.00)
	Mean (SD)	19.05 (33.88)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	56.25 (41.67)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	68.30 (27.96)
	Median	75.00
	Min, max	13.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	11.46 (31.74)
	Median	13.33
	Min, max	-58.33, 66.67
Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	66.67 (34.43)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	6.67 (31.37)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	64.58 (39.38)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	11.11 (43.03)
	Median	33.33
	Min, max	-100.00, 66.67
Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	69.05 (35.72)
	Median	83.33
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	13 (76.47)
	Mean (SD)	10.26 (34.39)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	10 (58.82)
	Mean (SD)	63.33 (33.15)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (58.82)
	Mean (SD)	6.67 (46.61)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	66.67 (35.63)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (47.06)
	Mean (SD)	33.33 (30.86)
	Median	33.33
	Min, max	0.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	53.33 (39.59)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	67.75 (27.82)
	Median	75.00
	Min, max	13.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	20 (100.00)
	Mean (SD)	14.42 (31.36)
	Median	13.33
	Min, max	-58.33, 66.67
Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	68.42 (37.64)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	19 (95.00)
	Mean (SD)	12.28 (31.84)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	59.26 (37.15)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (90.00)
	Mean (SD)	11.11 (39.61)
	Median	16.67
	Min, max	-100.00, 66.67
Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	62.50 (34.16)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (80.00)
	Mean (SD)	12.50 (38.25)
	Median	16.67
	Min, max	-66.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 20
Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	66.67 (31.78)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (60.00)
	Mean (SD)	16.67 (43.81)
	Median	33.33
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	71.79 (35.61)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (65.00)
	Mean (SD)	33.33 (33.33)
	Median	33.33
	Min, max	0.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	66.67 (27.22)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.36 (22.95)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	8.54 (20.87)
	Median	10.83
	Min, max	-33.33, 41.67
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	68.63 (32.21)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	2.08 (25.73)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	77.08 (26.44)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	11.11 (27.22)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	73.33 (31.37)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (82.35)
	Mean (SD)	7.14 (23.31)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	72.73 (29.13)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	9.09 (36.79)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	77.78 (28.87)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	11.11 (28.87)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (33.33)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	72.11 (28.46)
	Median	75.00
	Min, max	16.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	5.44 (31.12)
	Median	6.67
	Min, max	-58.33, 66.67
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	71.11 (37.52)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.44 (27.79)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	61.90 (36.65)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-2.38 (40.22)
	Median	0.00
	Min, max	-100.00, 66.67
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	76.19 (30.46)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	11.90 (38.36)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	73.33 (26.29)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (66.67)
	Mean (SD)	3.33 (45.68)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	66.67 (42.16)
	Median	83.33
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (40.00)
	Mean (SD)	11.11 (34.43)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	53.97 (35.71)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	70.66 (24.21)
	Median	76.39
	Min, max	13.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	16.35 (23.37)
	Median	13.33
	Min, max	-25.00, 53.33
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	66.67 (33.33)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	10.00 (30.78)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	71.67 (31.11)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	19 (86.36)
	Mean (SD)	21.05 (25.36)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	60.78 (33.82)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	8.33 (25.82)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	66.67 (33.33)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	20.51 (34.80)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	77.08 (29.11)
	Median	83.33
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (72.73)
	Mean (SD)	29.17 (31.91)
	Median	16.67
	Min, max	0.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	56.41 (33.69)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	68.68 (27.98)
	Median	75.00
	Min, max	13.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	11.92 (27.23)
	Median	13.33
	Min, max	-58.33, 66.67
Week 4	n (%)	27 (100.00)
	Mean (SD)	65.43 (37.53)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	8.97 (27.58)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 8	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	65.38 (34.62)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	25 (92.59)
	Mean (SD)	10.67 (35.64)
	Median	0.00
	Min, max	-100.00, 66.67
Week 12	n (%)	26 (96.30)
	Mean (SD)	64.10 (32.56)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	25 (92.59)
	Mean (SD)	8.00 (33.72)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Geographic region = North America

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 27
Week 16	n (%)	19 (70.37)
	Mean (SD)	70.18 (33.14)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	19 (70.37)
	Mean (SD)	15.79 (39.08)
	Median	33.33
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	70.83 (36.26)
	Median	83.33
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	16 (59.26)
	Mean (SD)	22.92 (33.82)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (38.49)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	78.17 (17.19)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	10 (100.00)
	Mean (SD)	11.50 (27.87)
	Median	8.33
	Min, max	-25.00, 53.33
Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	77.78 (23.57)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	9 (90.00)
	Mean (SD)	3.70 (35.14)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	75.00 (29.55)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	8 (80.00)
	Mean (SD)	12.50 (30.54)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	86.67 (29.81)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	5 (50.00)
	Mean (SD)	20.00 (18.26)
	Median	33.33
	Min, max	0.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Geographic region = Europe (including Australia)

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 10
Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	66.67 (0.00)
	Median	66.67
	Min, max	66.67, 66.67
Absolute change at Week 16	n (%)	4 (40.00)
	Mean (SD)	0.00 (47.14)
	Median	-16.67
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	83.33 (18.26)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (60.00)
	Mean (SD)	27.78 (32.77)
	Median	16.67
	Min, max	0.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
LCI_{2.5} at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 19
-------	------------	-----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
LCI_{2.5} at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 9
-------	------------	----------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	66.67 (34.59)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	73.96 (28.35)
	Median	83.33
	Min, max	13.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	7.02 (27.91)
	Median	13.33
	Min, max	-58.33, 46.67
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	80.00 (35.19)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	14.29 (25.20)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	66.67 (36.98)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (86.67)
	Mean (SD)	0.00 (38.49)
	Median	0.00
	Min, max	-100.00, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	69.05 (38.04)
	Median	83.33
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	13 (86.67)
	Mean (SD)	0.00 (33.33)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	62.96 (35.14)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	3.70 (42.31)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	77.78 (33.33)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (60.00)
	Mean (SD)	22.22 (28.87)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	54.55 (34.95)
	Median	50.00
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	69.39 (24.13)
	Median	73.33
	Min, max	16.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	22 (100.00)
	Mean (SD)	14.85 (26.61)
	Median	10.83
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	60.32 (32.69)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	21 (95.45)
	Mean (SD)	3.17 (31.46)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	68.33 (31.48)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	20 (90.91)
	Mean (SD)	18.33 (29.57)
	Median	16.67
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	66.67 (28.87)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (77.27)
	Mean (SD)	17.65 (29.15)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 22
Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	73.81 (26.73)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	14 (63.64)
	Mean (SD)	19.05 (38.60)
	Median	16.67
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	71.79 (32.90)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	13 (59.09)
	Mean (SD)	25.64 (36.40)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub-pb-fmf.sas Creation: 06MAY2021 8:03

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	78.61 (13.28)
Week 24	
n	14
mean (SD)	97.54 (5.27)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	16.19 (13.44)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	9.85 (0.94)
95% CI of LS mean	(7.86, 11.84)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	87.91 (11.99)
Week 24	
n	8
mean (SD)	97.22 (2.97)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	11.81 (13.09)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	1.81 (3.00)
95% CI of LS mean	(-4.62, 8.24)
P-value	0.5556

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	81.94 (12.98)
Week 24	
n	13
mean (SD)	98.21 (2.82)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	18.29 (14.18)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	6.19 (2.38)
95% CI of LS mean	(1.16, 11.23)
P-value	0.0188

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	83.99 (14.15)
Week 24	
n	9
mean (SD)	96.30 (6.21)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	9.26 (10.02)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	6.32 (2.01)
95% CI of LS mean	(2.01, 10.63)
P-value	0.0072

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	81.48 (15.53)
Week 24	
n	6
mean (SD)	94.44 (7.03)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	12.04 (15.48)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	4.11 (3.15)
95% CI of LS mean	(-2.65, 10.86)
P-value	0.2136

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	83.84 (11.99)
Week 24	
n	16
mean (SD)	98.54 (2.62)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	15.56 (12.64)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	7.83 (1.52)
95% CI of LS mean	(4.66, 11.00)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	81.07 (14.06)
Week 24	
n	16
mean (SD)	96.81 (5.00)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	17.29 (13.23)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	4.88 (1.68)
95% CI of LS mean	(1.42, 8.34)
P-value	0.0076

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	87.78 (10.41)
Week 24	
n	6
mean (SD)	99.07 (2.27)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	7.41 (10.92)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	11.51 (2.86)
95% CI of LS mean	(4.66, 18.36)
P-value	0.0057

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	85.93 (9.82)
Week 24	
n	9
mean (SD)	99.38 (1.85)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	9.88 (10.31)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	7.35 (2.97)
95% CI of LS mean	(0.93, 13.76)
P-value	0.0279

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	80.81 (15.21)
Week 24	
n	13
mean (SD)	96.07 (5.30)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	17.86 (14.31)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	5.69 (1.91)
95% CI of LS mean	(1.71, 9.67)
P-value	0.0074

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	79.44 (22.01)
Week 24	
n	14
mean (SD)	77.78 (24.27)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	0.00 (31.43)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	2.25 (3.05)
95% CI of LS mean	(-4.17, 8.67)
P-value	0.4709

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	83.66 (26.09)
Week 24	
n	8
mean (SD)	77.78 (26.56)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	4.17 (21.36)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	1.08 (2.04)
95% CI of LS mean	(-3.28, 5.44)
P-value	0.6031

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	80.00 (25.39)
Week 24	
n	13
mean (SD)	73.50 (28.88)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	-0.85 (31.90)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	0.90 (2.46)
95% CI of LS mean	(-4.34, 6.15)
P-value	0.7188

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	83.01 (22.26)
Week 24	
n	9
mean (SD)	83.95 (15.82)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	4.94 (21.60)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	4.88 (2.85)
95% CI of LS mean	(-1.35, 11.11)
P-value	0.1133

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	83.70 (24.08)
Week 24	
n	6
mean (SD)	87.04 (16.36)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	14.81 (31.95)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	3.81 (3.73)
95% CI of LS mean	(-4.22, 11.84)
P-value	0.3256

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	79.80 (23.91)
Week 24	
n	16
mean (SD)	74.31 (26.52)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	-3.47 (25.25)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	2.82 (1.92)
95% CI of LS mean	(-1.19, 6.84)
P-value	0.1571

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	80.66 (24.19)
Week 24	
n	16
mean (SD)	77.08 (23.47)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	3.47 (32.13)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	1.59 (2.37)
95% CI of LS mean	(-3.29, 6.47)
P-value	0.5076

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	83.33 (23.57)
Week 24	
n	6
mean (SD)	79.63 (29.33)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-3.70 (9.07)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	2.49 (3.28)
95% CI of LS mean	(-5.08, 10.06)
P-value	0.4699

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	85.19 (16.62)
Week 24	
n	9
mean (SD)	72.84 (27.84)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-12.35 (22.53)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	4.28 (3.21)
95% CI of LS mean	(-2.69, 11.25)
P-value	0.2068

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set

Domain: Body

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	78.79 (27.63)
Week 24	
n	13
mean (SD)	81.20 (22.40)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	11.11 (27.59)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	1.74 (2.58)
95% CI of LS mean	(-3.64, 7.11)
P-value	0.5078

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	78.89 (17.25)
Week 24	
n	14
mean (SD)	80.16 (15.82)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	1.59 (12.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	5.13 (1.82)
95% CI of LS mean	(1.29, 8.97)
P-value	0.0119

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	71.24 (25.17)
Week 24	
n	8
mean (SD)	75.00 (15.43)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	8.33 (22.81)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	6.29 (2.74)
95% CI of LS mean	(0.45, 12.12)
P-value	0.0364

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	75.56 (19.94)
Week 24	
n	13
mean (SD)	76.92 (16.64)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	0.00 (14.34)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	6.90 (2.50)
95% CI of LS mean	(1.63, 12.16)
P-value	0.0132

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	75.16 (23.42)
Week 24	
n	9
mean (SD)	80.25 (14.46)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	9.88 (19.60)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	3.92 (1.90)
95% CI of LS mean	(-0.15, 7.98)
P-value	0.0577

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	71.11 (19.61)
Week 24	
n	6
mean (SD)	79.63 (14.77)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	7.41 (13.46)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	7.07 (2.72)
95% CI of LS mean	(1.23, 12.92)
P-value	0.0211

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	78.28 (22.35)
Week 24	
n	16
mean (SD)	77.78 (16.23)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	2.78 (18.37)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	4.87 (1.99)
95% CI of LS mean	(0.65, 9.08)
P-value	0.0262

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	72.43 (22.51)
Week 24	
n	16
mean (SD)	76.39 (16.67)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	5.56 (17.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	5.86 (1.87)
95% CI of LS mean	(2.01, 9.70)
P-value	0.0044

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	83.33 (15.93)
Week 24	
n	6
mean (SD)	83.33 (11.65)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	0.00 (15.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	6.59 (3.55)
95% CI of LS mean	(-1.84, 15.03)
P-value	0.1066

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Digestion

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	81.48 (12.36)
Week 24	
n	9
mean (SD)	83.95 (13.73)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-1.23 (11.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	4.20 (2.60)
95% CI of LS mean	(-1.47, 9.87)
P-value	0.1321

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Digestion

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	71.21 (25.12)
Week 24	
n	13
mean (SD)	74.36 (15.96)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	7.69 (19.45)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	5.90 (2.26)
95% CI of LS mean	(1.17, 10.62)
P-value	0.0170

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	79.17 (22.86)
Week 24	
n	14
mean (SD)	89.29 (14.03)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	10.71 (16.80)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	5.86 (2.28)
95% CI of LS mean	(1.05, 10.67)
P-value	0.0197

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	82.35 (19.07)
Week 24	
n	8
mean (SD)	60.42 (30.78)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-16.67 (26.73)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-0.74 (4.40)
95% CI of LS mean	(-10.06, 8.58)
P-value	0.8682

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	76.67 (23.20)
Week 24	
n	13
mean (SD)	75.64 (28.56)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	2.56 (27.09)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	4.26 (3.64)
95% CI of LS mean	(-3.35, 11.87)
P-value	0.2557

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	85.29 (17.56)
Week 24	
n	9
mean (SD)	83.33 (20.41)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-1.85 (21.15)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	2.58 (3.25)
95% CI of LS mean	(-4.31, 9.46)
P-value	0.4389

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	82.22 (18.33)
Week 24	
n	6
mean (SD)	83.33 (25.82)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	0.00 (27.89)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	4.83 (4.12)
95% CI of LS mean	(-4.03, 13.70)
P-value	0.2611

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	79.55 (22.96)
Week 24	
n	16
mean (SD)	77.08 (25.73)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	1.04 (23.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	2.73 (3.28)
95% CI of LS mean	(-4.14, 9.60)
P-value	0.4158

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	80.25 (21.70)
Week 24	
n	16
mean (SD)	79.17 (26.87)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	2.08 (25.73)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	3.26 (2.97)
95% CI of LS mean	(-2.89, 9.41)
P-value	0.2836

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	81.67 (19.95)
Week 24	
n	6
mean (SD)	77.78 (22.77)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-2.78 (22.15)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	3.56 (4.94)
95% CI of LS mean	(-7.77, 14.88)
P-value	0.4916

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set

Domain: Eat

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	75.56 (24.29)
Week 24	
n	9
mean (SD)	74.07 (29.00)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	0.00 (25.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	3.31 (4.63)
95% CI of LS mean	(-6.64, 13.27)
P-value	0.4859

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	84.09 (18.17)
Week 24	
n	13
mean (SD)	82.05 (23.04)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	1.28 (24.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	3.05 (3.01)
95% CI of LS mean	(-3.24, 9.33)
P-value	0.3238

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	86.33 (9.55)
Week 24	
n	14
mean (SD)	83.69 (12.71)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	-2.50 (14.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	2.04 (1.73)
95% CI of LS mean	(-1.60, 5.68)
P-value	0.2547

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	87.45 (10.24)
Week 24	
n	8
mean (SD)	81.67 (12.22)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-2.50 (15.51)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-1.16 (2.27)
95% CI of LS mean	(-6.35, 4.02)
P-value	0.6212

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	84.00 (10.68)
Week 24	
n	13
mean (SD)	83.46 (13.20)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	0.38 (13.34)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	1.51 (2.02)
95% CI of LS mean	(-2.73, 5.75)
P-value	0.4643

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	90.20 (7.50)
Week 24	
n	9
mean (SD)	82.22 (11.55)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-6.67 (15.63)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	0.08 (2.04)
95% CI of LS mean	(-4.28, 4.45)
P-value	0.9681

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	88.00 (9.50)
Week 24	
n	6
mean (SD)	78.89 (13.61)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-10.00 (9.19)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-2.01 (2.09)
95% CI of LS mean	(-6.49, 2.47)
P-value	0.3520

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	86.06 (10.06)
Week 24	
n	16
mean (SD)	84.48 (11.84)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	0.31 (15.21)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	1.85 (1.74)
95% CI of LS mean	(-1.79, 5.49)
P-value	0.3018

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	87.16 (9.94)
Week 24	
n	16
mean (SD)	81.56 (12.73)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	-3.44 (13.42)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	-0.98 (1.68)
95% CI of LS mean	(-4.44, 2.47)
P-value	0.5631

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	86.00 (9.66)
Week 24	
n	6
mean (SD)	86.67 (11.16)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	0.00 (17.89)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	3.85 (2.70)
95% CI of LS mean	(-2.45, 10.16)
P-value	0.1939

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	89.78 (9.04)
Week 24	
n	9
mean (SD)	82.22 (10.54)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-8.15 (11.44)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-1.05 (2.46)
95% CI of LS mean	(-6.35, 4.26)
P-value	0.6771

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	84.85 (9.91)
Week 24	
n	13
mean (SD)	83.46 (13.75)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	1.41 (15.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	1.00 (1.79)
95% CI of LS mean	(-2.74, 4.74)
P-value	0.5829

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	75.56 (16.36)
Week 24	
n	14
mean (SD)	86.51 (13.90)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	10.32 (12.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	5.01 (1.86)
95% CI of LS mean	(1.05, 8.96)
P-value	0.0163

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	84.31 (15.24)
Week 24	
n	8
mean (SD)	88.89 (8.40)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	4.17 (15.64)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	3.72 (2.74)
95% CI of LS mean	(-2.08, 9.52)
P-value	0.1934

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	77.22 (17.47)
Week 24	
n	13
mean (SD)	86.32 (12.13)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	11.11 (15.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	4.75 (2.27)
95% CI of LS mean	(-0.02, 9.52)
P-value	0.0510

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	82.35 (14.73)
Week 24	
n	9
mean (SD)	88.89 (12.42)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	3.70 (9.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	2.63 (2.00)
95% CI of LS mean	(-1.61, 6.88)
P-value	0.2070

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	83.70 (14.47)
Week 24	
n	6
mean (SD)	90.74 (10.92)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	5.56 (15.32)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	5.85 (2.18)
95% CI of LS mean	(1.17, 10.53)
P-value	0.0179

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	76.77 (17.11)
Week 24	
n	16
mean (SD)	86.11 (12.51)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	9.03 (13.59)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	2.44 (2.21)
95% CI of LS mean	(-2.19, 7.07)
P-value	0.2838

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	78.60 (17.68)
Week 24	
n	16
mean (SD)	85.42 (12.65)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	9.72 (14.56)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	3.20 (1.67)
95% CI of LS mean	(-0.23, 6.64)
P-value	0.0661

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	82.22 (11.94)
Week 24	
n	6
mean (SD)	92.59 (9.07)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	3.70 (11.48)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	8.53 (3.18)
95% CI of LS mean	(1.29, 15.76)
P-value	0.0259

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	80.74 (16.52)
Week 24	
n	9
mean (SD)	85.19 (13.61)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	3.70 (9.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	2.93 (2.79)
95% CI of LS mean	(-3.09, 8.95)
P-value	0.3128

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	78.79 (16.41)
Week 24	
n	13
mean (SD)	88.89 (11.11)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	11.11 (15.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	4.06 (2.05)
95% CI of LS mean	(-0.29, 8.40)
P-value	0.0652

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	90.42 (9.85)
Week 24	
n	14
mean (SD)	94.64 (9.59)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	1.79 (12.73)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	5.49 (1.44)
95% CI of LS mean	(2.43, 8.54)
P-value	0.0016

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	87.25 (20.01)
Week 24	
n	8
mean (SD)	93.23 (6.66)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	13.02 (25.24)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	5.20 (0.83)
95% CI of LS mean	(3.45, 6.95)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	88.96 (12.63)
Week 24	
n	13
mean (SD)	94.23 (7.89)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	4.17 (16.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	5.75 (1.33)
95% CI of LS mean	(2.92, 8.58)
P-value	0.0006

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	88.97 (18.22)
Week 24	
n	9
mean (SD)	93.98 (9.80)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	8.33 (22.44)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	5.77 (1.37)
95% CI of LS mean	(2.79, 8.75)
P-value	0.0012

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	88.06 (12.39)
Week 24	
n	6
mean (SD)	97.92 (3.49)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	10.42 (16.19)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	6.27 (1.35)
95% CI of LS mean	(3.41, 9.14)
P-value	0.0003

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	89.58 (17.14)
Week 24	
n	16
mean (SD)	92.71 (9.44)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	4.17 (19.54)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	5.32 (1.31)
95% CI of LS mean	(2.48, 8.15)
P-value	0.0014

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	89.81 (16.32)
Week 24	
n	16
mean (SD)	95.83 (6.80)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	7.81 (19.36)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	5.61 (0.99)
95% CI of LS mean	(3.48, 7.74)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	86.67 (12.23)
Week 24	
n	6
mean (SD)	89.58 (11.41)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	0.69 (16.54)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	5.14 (2.20)
95% CI of LS mean	(-0.22, 10.50)
P-value	0.0574

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	93.06 (8.28)
Week 24	
n	9
mean (SD)	93.06 (10.83)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-2.78 (10.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	5.07 (2.08)
95% CI of LS mean	(0.44, 9.69)
P-value	0.0348

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	86.17 (18.20)
Week 24	
n	13
mean (SD)	94.87 (6.84)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	11.86 (20.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	6.42 (1.05)
95% CI of LS mean	(4.21, 8.64)
P-value	<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	81.67 (19.61)
Week 24	
n	14
mean (SD)	84.92 (16.33)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	3.97 (21.26)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	5.60 (2.18)
95% CI of LS mean	(0.98, 10.23)
P-value	0.0207

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	78.92 (21.87)
Week 24	
n	8
mean (SD)	81.25 (28.43)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	1.04 (14.39)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	0.69 (1.90)
95% CI of LS mean	(-3.36, 4.74)
P-value	0.7204

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	75.83 (22.60)
Week 24	
n	13
mean (SD)	81.20 (22.26)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	4.91 (22.34)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	4.29 (3.28)
95% CI of LS mean	(-2.67, 11.26)
P-value	0.2096

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	85.78 (16.61)
Week 24	
n	9
mean (SD)	87.04 (19.59)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	0.00 (12.50)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	0.98 (1.35)
95% CI of LS mean	(-1.87, 3.82)
P-value	0.4780

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: School

Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	78.89 (22.68)
Week 24	
n	6
mean (SD)	72.22 (32.35)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-2.78 (11.39)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	1.01 (1.99)
95% CI of LS mean	(-3.29, 5.30)
P-value	0.6223

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	81.44 (19.23)
Week 24	
n	16
mean (SD)	87.85 (13.90)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	5.03 (20.74)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	5.42 (1.73)
95% CI of LS mean	(1.78, 9.06)
P-value	0.0059

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	79.01 (22.21)
Week 24	
n	16
mean (SD)	80.03 (23.07)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	3.99 (21.85)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	2.20 (2.01)
95% CI of LS mean	(-1.94, 6.33)
P-value	0.2840

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	84.17 (14.93)
Week 24	
n	6
mean (SD)	93.06 (9.74)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	0.00 (5.27)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	7.86 (2.84)
95% CI of LS mean	(0.97, 14.74)
P-value	0.0313

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	87.22 (12.14)
Week 24	
n	9
mean (SD)	88.89 (17.18)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-1.85 (15.47)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	4.33 (2.98)
95% CI of LS mean	(-2.29, 10.96)
P-value	0.1763

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	75.76 (23.70)
Week 24	
n	13
mean (SD)	79.91 (23.11)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	6.20 (20.64)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	2.38 (2.19)
95% CI of LS mean	(-2.23, 6.99)
P-value	0.2921

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	58.61 (25.96)
Week 24	
n	14
mean (SD)	61.90 (23.76)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	3.97 (22.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	5.54 (3.60)
95% CI of LS mean	(-2.02, 13.11)
P-value	0.1412

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	60.78 (28.09)
Week 24	
n	8
mean (SD)	63.89 (32.39)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	6.94 (10.18)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	1.49 (4.09)
95% CI of LS mean	(-7.22, 10.21)
P-value	0.7204

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	55.28 (24.88)
Week 24	
n	13
mean (SD)	59.83 (18.45)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	11.11 (18.14)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	7.76 (2.92)
95% CI of LS mean	(1.57, 13.95)
P-value	0.0173

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	64.71 (28.39)
Week 24	
n	9
mean (SD)	66.67 (36.00)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-3.70 (15.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-0.75 (4.55)
95% CI of LS mean	(-10.43, 8.93)
P-value	0.8712

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	72.22 (22.32)
Week 24	
n	6
mean (SD)	75.93 (25.74)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-3.70 (16.73)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	4.19 (5.60)
95% CI of LS mean	(-7.83, 16.22)
P-value	0.4664

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	51.01 (26.26)
Week 24	
n	16
mean (SD)	57.64 (25.73)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	8.33 (18.37)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	3.84 (3.27)
95% CI of LS mean	(-2.93, 10.61)
P-value	0.2524

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	59.26 (27.22)
Week 24	
n	16
mean (SD)	58.33 (27.67)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	2.08 (19.55)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	1.29 (3.11)
95% CI of LS mean	(-5.12, 7.69)
P-value	0.6831

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	60.56 (26.25)
Week 24	
n	6
mean (SD)	74.07 (20.69)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	12.96 (12.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	11.97 (3.85)
95% CI of LS mean	(3.27, 20.66)
P-value	0.0123

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	65.56 (21.23)
Week 24	
n	9
mean (SD)	74.07 (17.57)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	3.70 (9.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	7.72 (3.44)
95% CI of LS mean	(0.29, 15.16)
P-value	0.0428

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	55.56 (29.50)
Week 24	
n	13
mean (SD)	54.70 (29.21)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	5.98 (22.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	2.06 (3.78)
95% CI of LS mean	(-5.80, 9.92)
P-value	0.5915

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	75.33 (11.47)
Week 24	
n	14
mean (SD)	77.62 (11.87)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	1.90 (10.27)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	3.00 (2.05)
95% CI of LS mean	(-1.41, 7.40)
P-value	0.1666

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	76.86 (13.36)
Week 24	
n	8
mean (SD)	70.83 (7.07)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.83 (11.51)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-1.63 (2.02)
95% CI of LS mean	(-5.91, 2.66)
P-value	0.4322

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	76.67 (12.89)
Week 24	
n	13
mean (SD)	79.49 (9.21)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	3.59 (11.42)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	2.01 (2.50)
95% CI of LS mean	(-3.26, 7.28)
P-value	0.4315

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	75.29 (11.73)
Week 24	
n	9
mean (SD)	68.89 (10.00)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-1.48 (8.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	0.01 (1.77)
95% CI of LS mean	(-3.76, 3.79)
P-value	0.9937

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	76.00 (14.86)
Week 24	
n	6
mean (SD)	73.33 (11.93)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	2.22 (10.89)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-0.98 (2.54)
95% CI of LS mean	(-6.44, 4.49)
P-value	0.7067

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	76.06 (10.42)
Week 24	
n	16
mean (SD)	75.83 (10.58)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	1.25 (10.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	2.83 (1.67)
95% CI of LS mean	(-0.66, 6.32)
P-value	0.1056

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	27
mean (SD)	76.30 (13.88)
Week 24	
n	16
mean (SD)	76.67 (11.16)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	3.75 (11.15)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS mean (SE)	0.51 (1.71)
95% CI of LS mean	(-3.01, 4.04)
P-value	0.7660

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	75.33 (6.32)
Week 24	
n	6
mean (SD)	71.11 (9.11)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-4.44 (5.44)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	3.05 (2.87)
95% CI of LS mean	(-3.82, 9.92)
P-value	0.3245

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	78.22 (11.94)
Week 24	
n	9
mean (SD)	71.85 (11.44)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-5.19 (8.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-0.67 (2.74)
95% CI of LS mean	(-6.71, 5.37)
P-value	0.8123

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	74.55 (12.45)
Week 24	
n	13
mean (SD)	77.44 (10.01)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	6.15 (9.21)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	2.87 (1.51)
95% CI of LS mean	(-0.32, 6.05)
P-value	0.0746

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	61.67 (29.17)
Week 24	
n	14
mean (SD)	78.57 (30.96)
Absolute Change at Week 24	
n	14
mean (SD)	19.05 (33.88)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	14.72 (4.49)
95% CI of LS mean	(5.28, 24.16)
P-value	0.0042

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	16
mean (SD)	56.25 (41.67)
Week 24	
n	8
mean (SD)	66.67 (35.63)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	33.33 (30.86)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	10.24 (6.05)
95% CI of LS mean	(-2.63, 23.12)
P-value	0.1107

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 20
Baseline	
n	20
mean (SD)	53.33 (39.59)
Week 24	
n	13
mean (SD)	71.79 (35.61)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	33.33 (33.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	20
LS mean (SE)	12.72 (5.57)
95% CI of LS mean	(0.97, 24.47)
P-value	0.0354

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	16
mean (SD)	66.67 (27.22)
Week 24	
n	9
mean (SD)	77.78 (28.87)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	11.11 (28.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	11.91 (4.98)
95% CI of LS mean	(1.30, 22.53)
P-value	0.0303

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	66.67 (33.33)
Week 24	
n	6
mean (SD)	66.67 (42.16)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	11.11 (34.43)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	10.10 (7.03)
95% CI of LS mean	(-5.00, 25.21)
P-value	0.1730

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	21
mean (SD)	53.97 (35.71)
Week 24	
n	16
mean (SD)	77.08 (29.11)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	29.17 (31.91)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	21
LS mean (SE)	14.95 (3.88)
95% CI of LS mean	(6.85, 23.05)
P-value	0.0010

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA N = 27
Baseline	
n	26
mean (SD)	56.41 (33.69)
Week 24	
n	16
mean (SD)	70.83 (36.26)
Absolute Change at Week 24	
n	16
mean (SD)	22.92 (33.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	26
LS mean (SE)	11.73 (4.87)
95% CI of LS mean	(1.63, 21.83)
P-value	0.0249

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA N = 10
Baseline	
n	10
mean (SD)	66.67 (38.49)
Week 24	
n	6
mean (SD)	83.33 (18.26)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	27.78 (32.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	16.62 (4.11)
95% CI of LS mean	(6.79, 26.44)
P-value	0.0055

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	14
mean (SD)	66.67 (34.59)
Week 24	
n	9
mean (SD)	77.78 (33.33)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	22.22 (28.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	13.83 (6.00)
95% CI of LS mean	(-0.28, 27.94)
P-value	0.0536

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.11.3

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 22
Baseline	
n	22
mean (SD)	54.55 (34.95)
Week 24	
n	13
mean (SD)	71.79 (32.90)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	25.64 (36.40)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS mean (SE)	14.21 (4.51)
95% CI of LS mean	(4.84, 23.58)
P-value	0.0048

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%)	0.0348
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.9003
Sex (Male vs. Female)	0.5490
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.7633
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.4565

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
-

[1] P-value based on Chi-square test.

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.12.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA
	N = 20
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	14 (70.00)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.12.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA
	N = 17
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	6 (35.29)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.12.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

	ELX/TEZ/IVA
	N = 20
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	11 (55.00)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.12.2

>4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Weight at baseline ≥30 kg

	ELX/TEZ/IVA
	N = 17
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	9 (52.94)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.12.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA
	N = 15
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	9 (60.00)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.12.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA
	N = 22
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	11 (50.00)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.12.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA
	N = 27
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	15 (55.56)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.12.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA
	N = 10
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	5 (50.00)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.12.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA
	N = 15
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	7 (46.67)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.12.2

≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA
	N = 22
	n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	13 (59.09)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
<hr/>	
Respiration	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Body	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-abs15-cfqr-re-pa-24wks-sub-test-pb-fmf.sas
Creation: 21JUL2021 22:11

Table 2.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Digestion	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
<hr/>	
Eat	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-abs15-cfqr-re-pa-24wks-sub-test-pb-fmf.sas
Creation: 21JUL2021 22:11

Table 2.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Emotion	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
<hr/>	
Health Perceptions	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Physical	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
School	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-qs-abs15-cfqr-re-pa-24wks-sub-test-pb-fmf.sas
Creation: 21JUL2021 22:11

Table 2.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Treatment Burden	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Vitality	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.1
 Subgroup Factor Test for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/MF - Part B
 Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Weight	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	0.7423
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.6136
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.7423

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1] P-value based on Chi-square test.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 20
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 2.2.2.13.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 17
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 20
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 17
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA
	N = 15
	n (%)
CFQ-R Domain	
Respiration	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Body	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Digestion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Eat	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Emotion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Health Perceptions	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Physical	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
School	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Treatment Burden	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Vitality	
≥15 Absolute Change through Week 24	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.13.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 15
Weight	n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (40.00)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA
	N = 22
	n (%)
CFQ-R Domain	
Respiration	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Body	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Digestion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Eat	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Emotion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Health Perceptions	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Physical	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
School	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Treatment Burden	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Vitality	
≥15 Absolute Change through Week 24	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.13.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Sex = Female

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA
Weight	N = 22 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (45.45)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA
	N = 27
	n (%)
CFQ-R Domain	
Respiration	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Body	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Digestion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Eat	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Emotion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Health Perceptions	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Physical	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
School	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Treatment Burden	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Vitality	
≥15 Absolute Change through Week 24	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 2.2.2.13.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = North America

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 27
Weight	n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	11 (40.74)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA
	N = 10
	n (%)
CFQ-R Domain	
Respiration	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Body	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Digestion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Eat	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Emotion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Health Perceptions	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Physical	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
School	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Treatment Burden	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Vitality	
≥15 Absolute Change through Week 24	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Geographic region = Europe (including Australia)

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 10
Weight	n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (50.00)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 19
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

	ELX/TEZ/IVA
	N = 9
CFQ-R Domain	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA
	N = 15
	n (%)
CFQ-R Domain	
Respiration	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Body	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Digestion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Eat	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Emotion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Health Perceptions	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Physical	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
School	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Treatment Burden	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Vitality	
≥15 Absolute Change through Week 24	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 15
Weight	n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (40.00)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA
	N = 22
	n (%)
CFQ-R Domain	
Respiration	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Body	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Digestion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Eat	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Emotion	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Health Perceptions	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Physical	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
School	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Treatment Burden	
≥15 Absolute Change through Week 24	-
Vitality	
≥15 Absolute Change through Week 24	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.13.2

≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA
CFQ-R Domain	N = 22
Weight	n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (45.45)

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 2.2.2.14.1
Subgroup Factor Test for
Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B
Full Analysis Set

Type of Pulmonary Exacerbations Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Any Pulmonary Exacerbation	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on negative binomial regression with the number of events as the dependent variable, corresponding subgroup factor as a fixed effect, and log(PEx analysis period in days/336) as an offset.

Table 2.2.2.14.1
Subgroup Factor Test for
Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B
Full Analysis Set

Type of Pulmonary Exacerbations Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
<hr/>	
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on negative binomial regression with the number of events as the dependent variable, corresponding subgroup factor as a fixed effect, and log(PEx analysis period in days/336) as an offset.

Table 2.2.2.14.1
Subgroup Factor Test for
Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B
Full Analysis Set

Type of Pulmonary Exacerbations Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
<hr/>	
Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotic Therapy	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on negative binomial regression with the number of events as the dependent variable, corresponding subgroup factor as a fixed effect, and log(PEx analysis period in days/336) as an offset.

Table 2.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

ELX/TEZ/IVA
N = 20

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
 - Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.
 - Observed event rate per year = total number of events * 336 / total number of days of the PEx analysis period.

Table 2.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

ELX/TEZ/IVA
N = 17

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.
- Observed event rate per year = total number of events * 336 / total number of days of the PEx analysis period.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ce-numpex-24wks-sub-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 7:48

Table 2.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

ELX/TEZ/IVA
N = 20

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
 - Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.
 - Observed event rate per year = total number of events * 336 / total number of days of the PEx analysis period.

ELX/TEZ/IVA

N = 17

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
 - Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.
 - Observed event rate per year = total number of events * 336 / total number of days of the PEx analysis period.

Table 2.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

ELX/TEZ/IVA
N = 15

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
 - Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.
 - Observed event rate per year = total number of events * 336 / total number of days of the PEx analysis period.

ELX/TEZ/IVA

N = 22

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
 - Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.
 - Observed event rate per year = total number of events * 336 / total number of days of the PEx analysis period.

Table 2.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

ELX/TEZ/IVA
N = 27

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.
- Observed event rate per year = total number of events * 336 / total number of days of the PEx analysis period.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ce-numpex-24wks-sub-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 7:48

Table 2.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

ELX/TEZ/IVA
N = 10

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.
- Observed event rate per year = total number of events * 336 / total number of days of the PEx analysis period.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ce-numpex-24wks-sub-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 7:48

Table 2.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
LCI_{2.5} at baseline <10

ELX/TEZ/IVA
N = 19

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.
- Observed event rate per year = total number of events * 336 / total number of days of the PEx analysis period.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ce-numpex-24wks-sub-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 7:48

Table 2.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
LCI_{2.5} at baseline ≥ 10

ELX/TEZ/IVA
N = 9

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.
- Observed event rate per year = total number of events * 336 / total number of days of the PEx analysis period.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ce-numpex-24wks-sub-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 7:48

Table 2.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

ELX/TEZ/IVA
N = 15

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.
- Observed event rate per year = total number of events * 336 / total number of days of the PEx analysis period.

Table 2.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

ELX/TEZ/IVA
N = 22

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
 - Total number of days = sum of the individual duration (actual number of days) of the PEx analysis period across all subjects. Total number of years = total number of days / 336; for analysis purposes, 1 year is defined as 48 weeks or 336 days.
 - Observed event rate per year = total number of events * 336 / total number of days of the PEx analysis period.

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $> 90\%$)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥ 30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥ 10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'
 - [1] P-value based on Log-rank test.

Table 2.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

ELX/TEZ/IVA

N = 20

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

ELX/TEZ/IVA

N = 17

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

ELX/TEZ/IVA

N = 20

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

ELX/TEZ/IVA

N = 17

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

ELX/TEZ/IVA

N = 15

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

ELX/TEZ/IVA

N = 22

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

ELX/TEZ/IVA

N = 27

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

ELX/TEZ/IVA

N = 10

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

ELX/TEZ/IVA

N = 9

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

ELX/TEZ/IVA
N = 15
n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

ELX/TEZ/IVA
N = 22
n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.

- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.

- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-value based on Log-rank test.

Table 2.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

ELX/TEZ/IVA

N = 20

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

ELX/TEZ/IVA

N = 17

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

ELX/TEZ/IVA

N = 20

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

ELX/TEZ/IVA

N = 17

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

ELX/TEZ/IVA
N = 15
n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

ELX/TEZ/IVA

N = 22

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

ELX/TEZ/IVA

N = 27

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

ELX/TEZ/IVA

N = 10

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
LCI_{2.5} at baseline <10

ELX/TEZ/IVA

N = 19

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
LCI_{2.5} at baseline ≥10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

ELX/TEZ/IVA

N = 15

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

ELX/TEZ/IVA

N = 22

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $>90\%$)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥ 30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥ 10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1] P-value based on Log-rank test.

Table 2.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

ELX/TEZ/IVA
N = 20
n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.17.2

Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

ELX/TEZ/IVA

N = 17

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.17.2

Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Weight at baseline <30 kg

ELX/TEZ/IVA

N = 20

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

ELX/TEZ/IVA

N = 17

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.17.2

Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Sex = Male

ELX/TEZ/IVA

N = 15

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

ELX/TEZ/IVA

N = 22

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

ELX/TEZ/IVA

N = 27

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

ELX/TEZ/IVA
N = 10
n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

ELX/TEZ/IVA

N = 19

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.17.2

Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

LCI_{2.5} at baseline ≥ 10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

ELX/TEZ/IVA
N = 15
n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Table 2.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

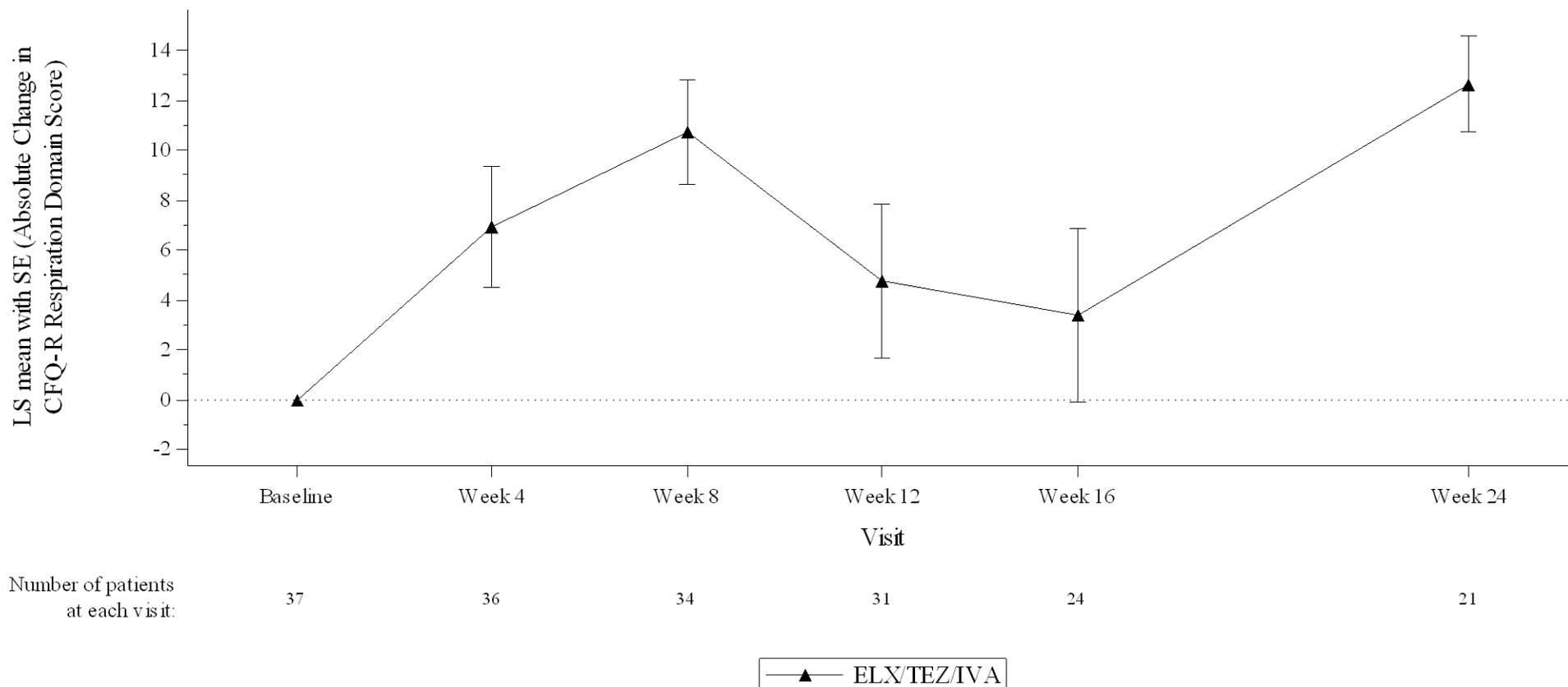
ELX/TEZ/IVA
N = 22
n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.

Figure 2.2.1.8.3

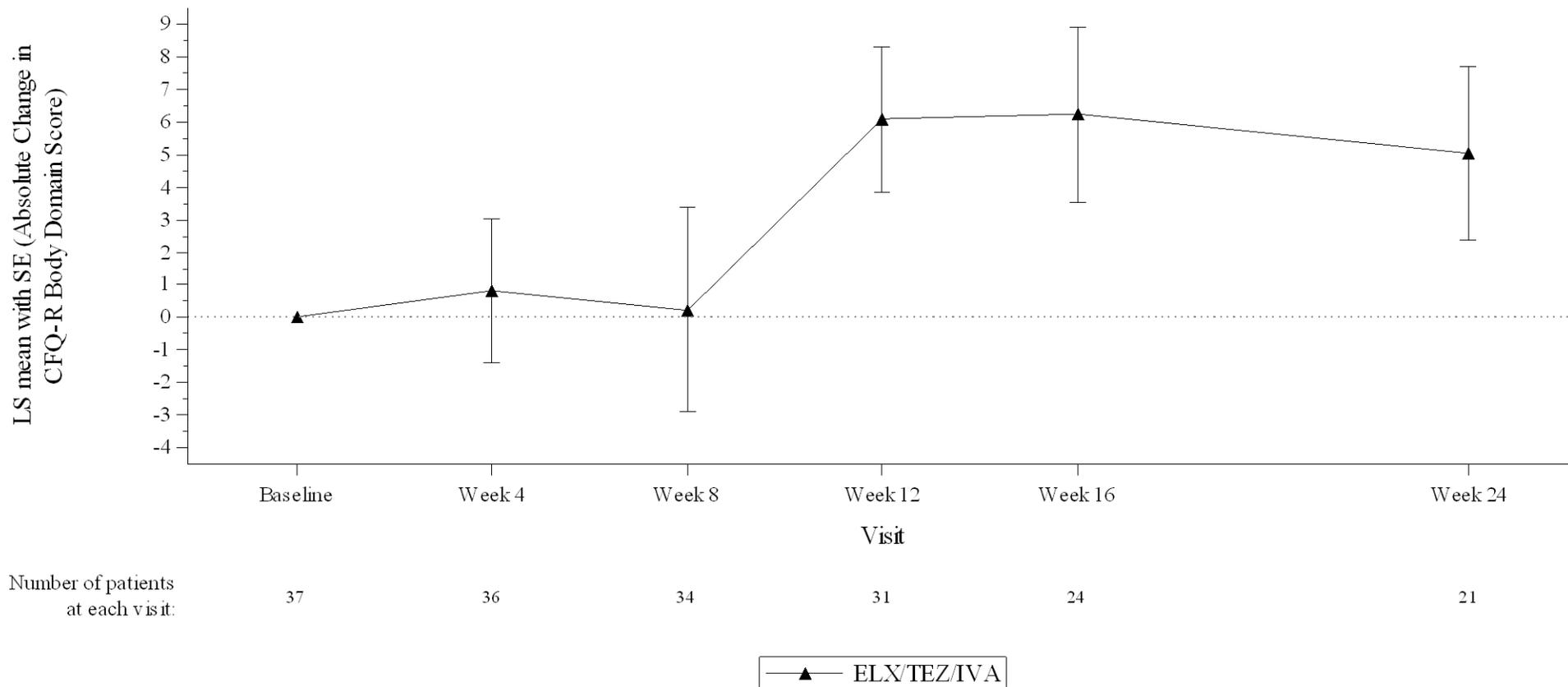
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.8.3

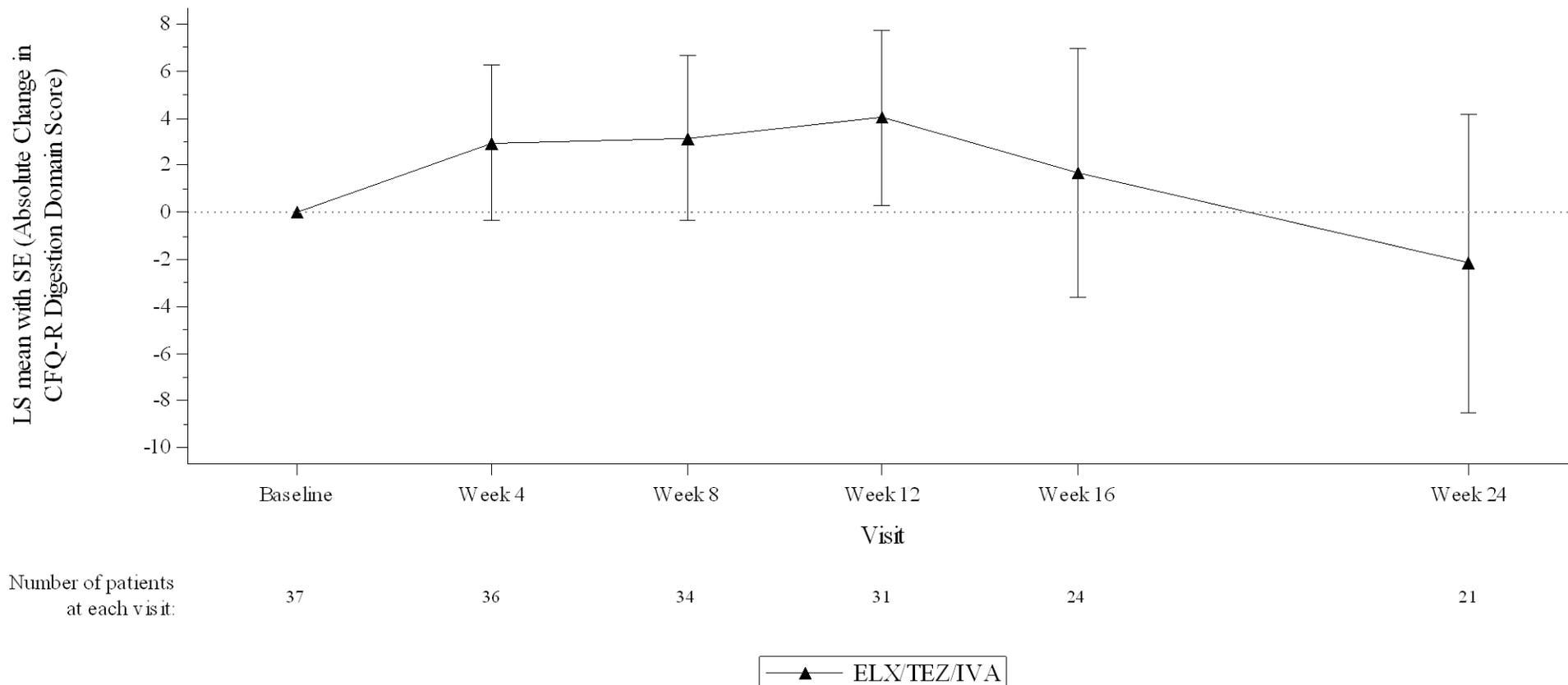
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.8.3

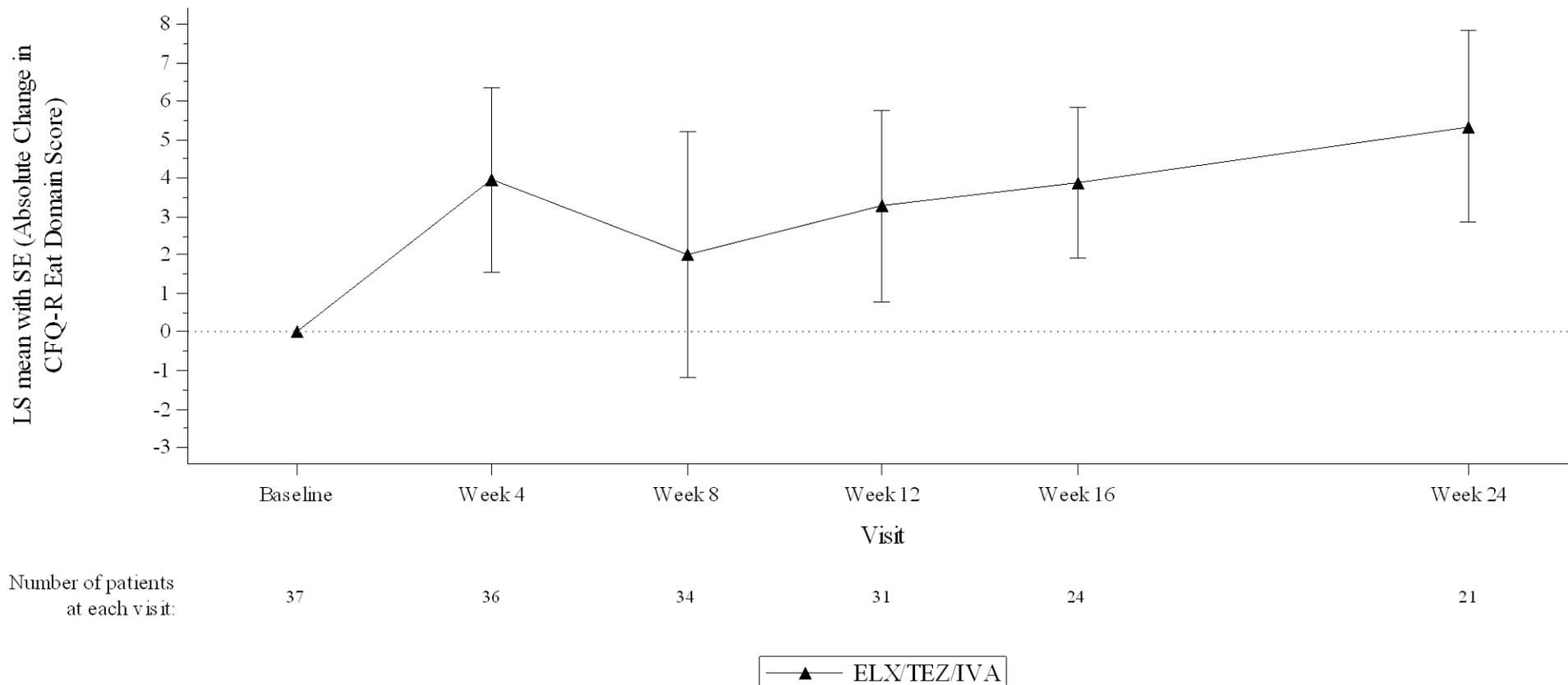
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.8.3

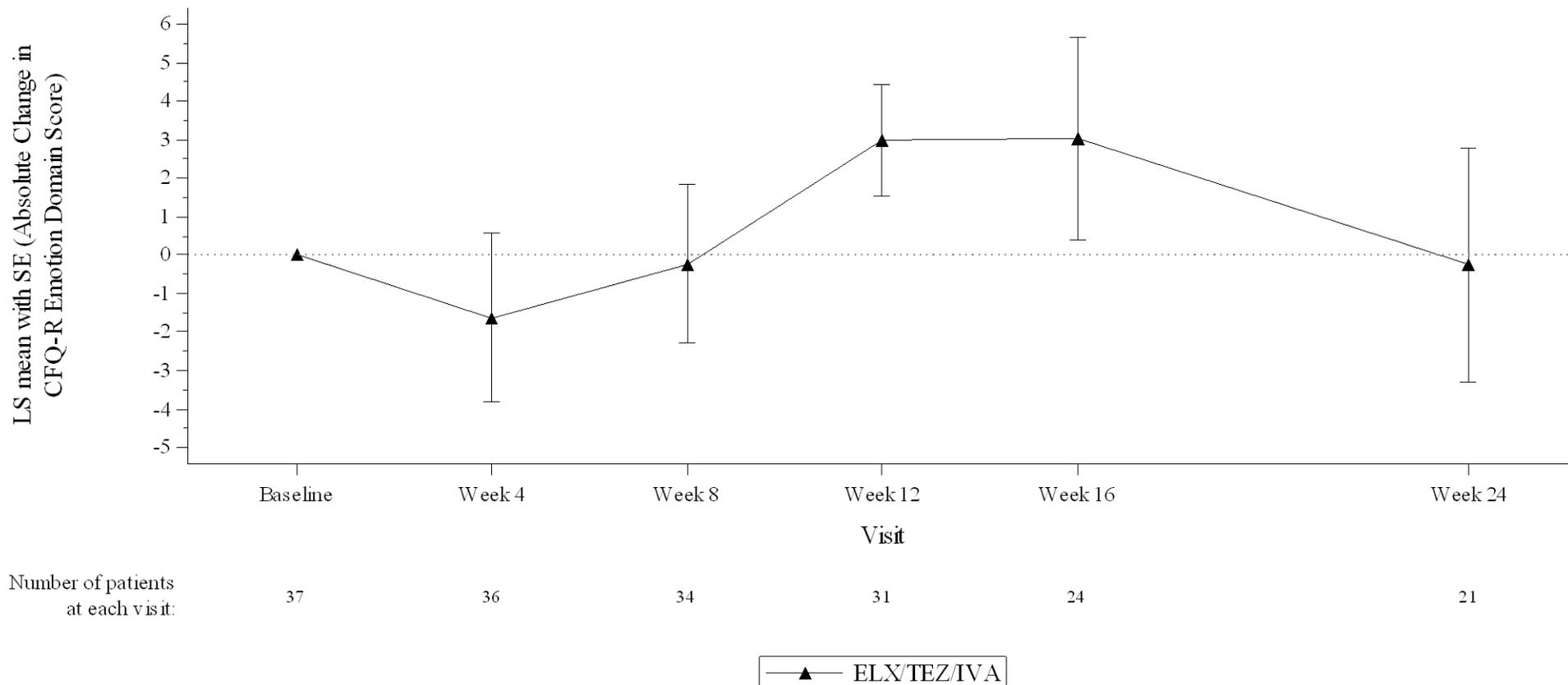
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.8.3

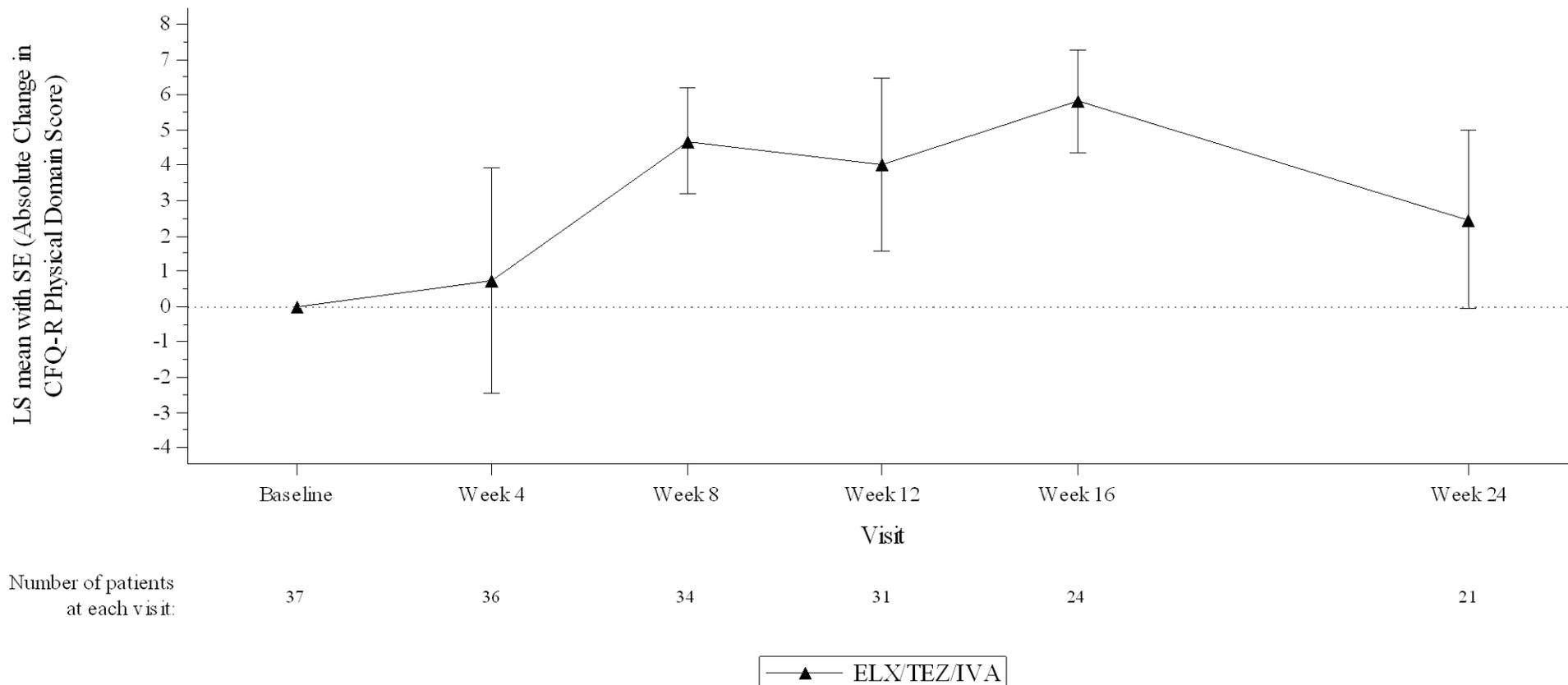
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.8.3

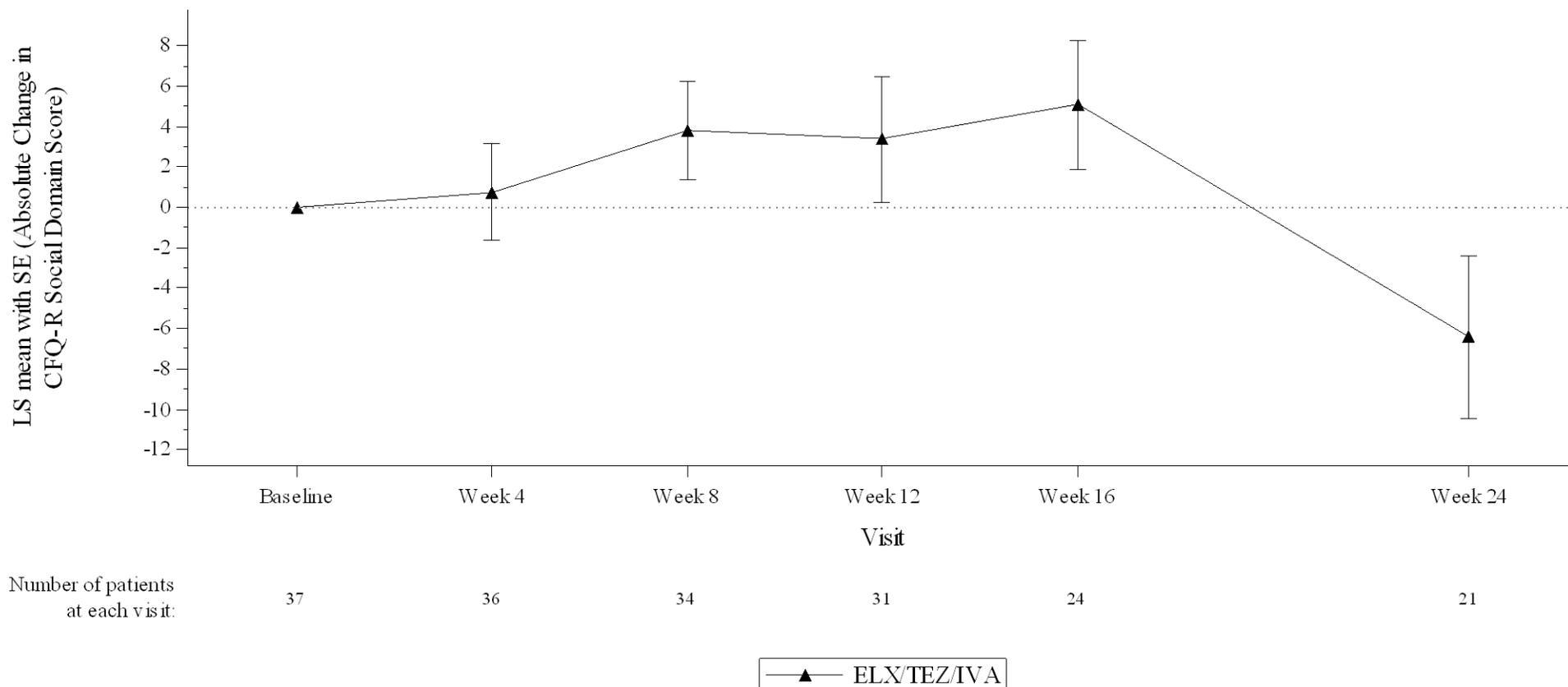
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.8.3

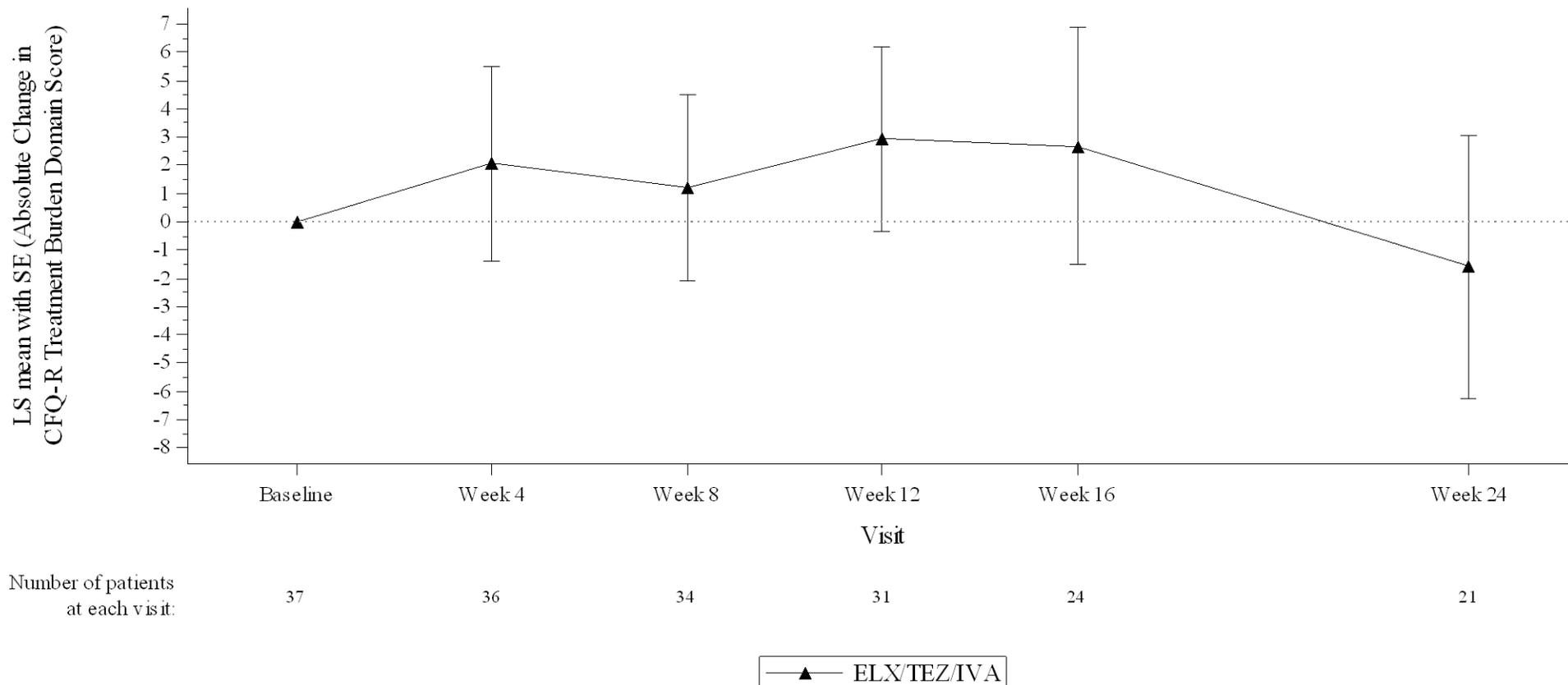
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.8.3

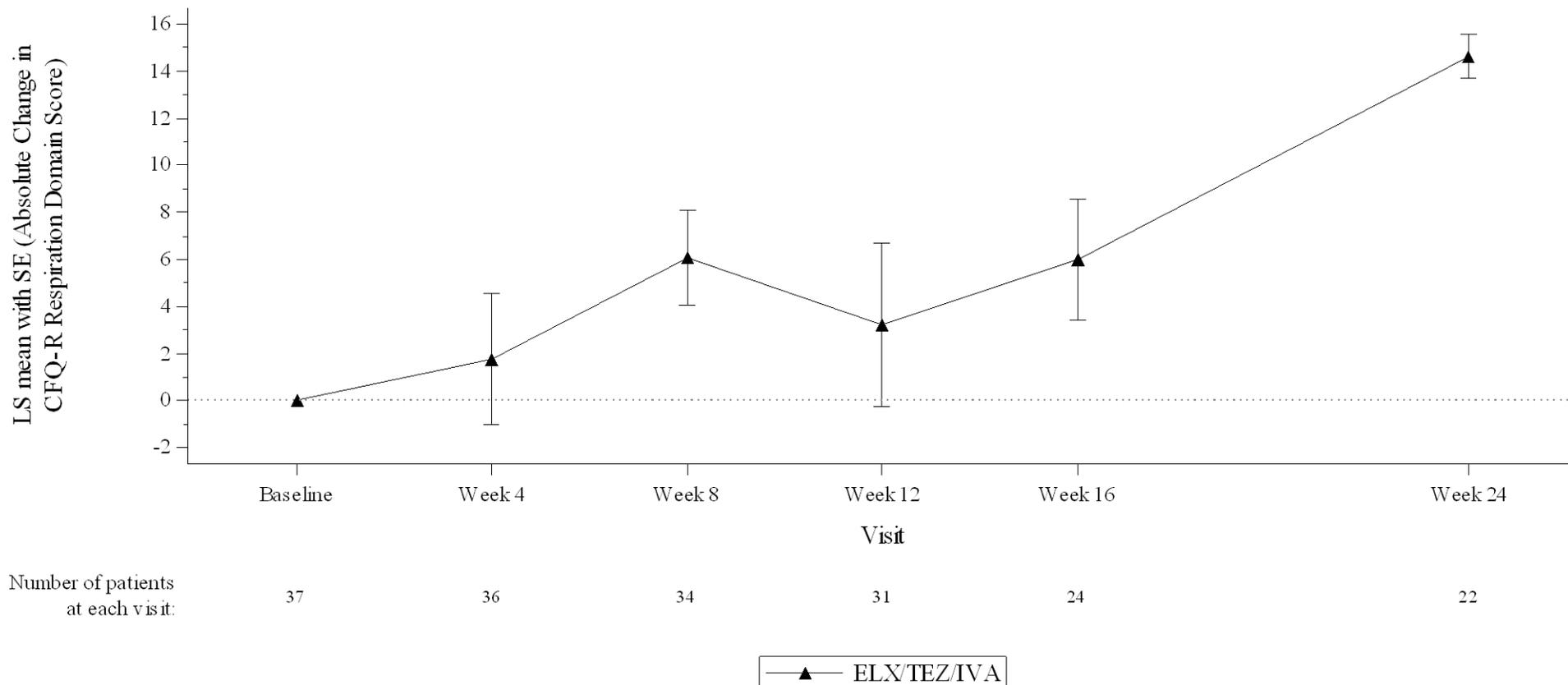
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.11.3

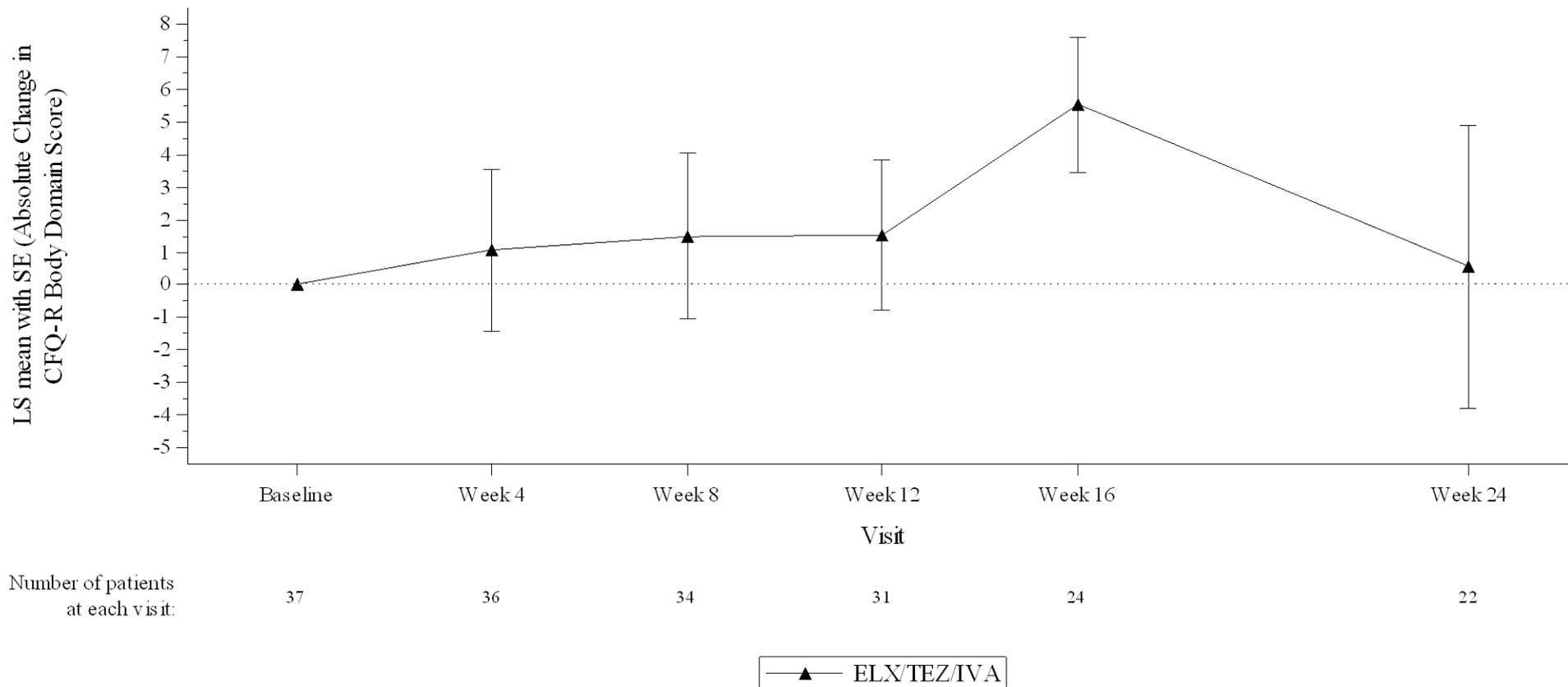
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.11.3

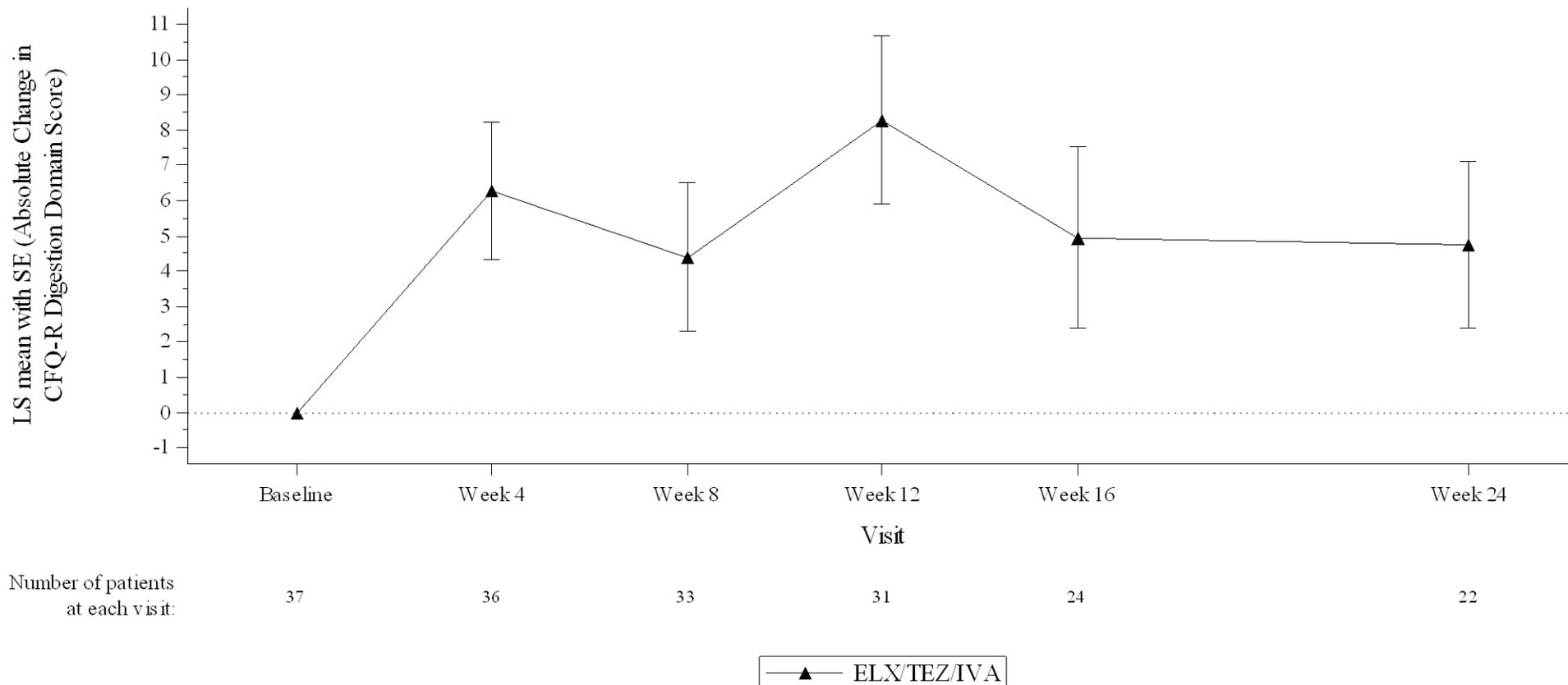
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.11.3

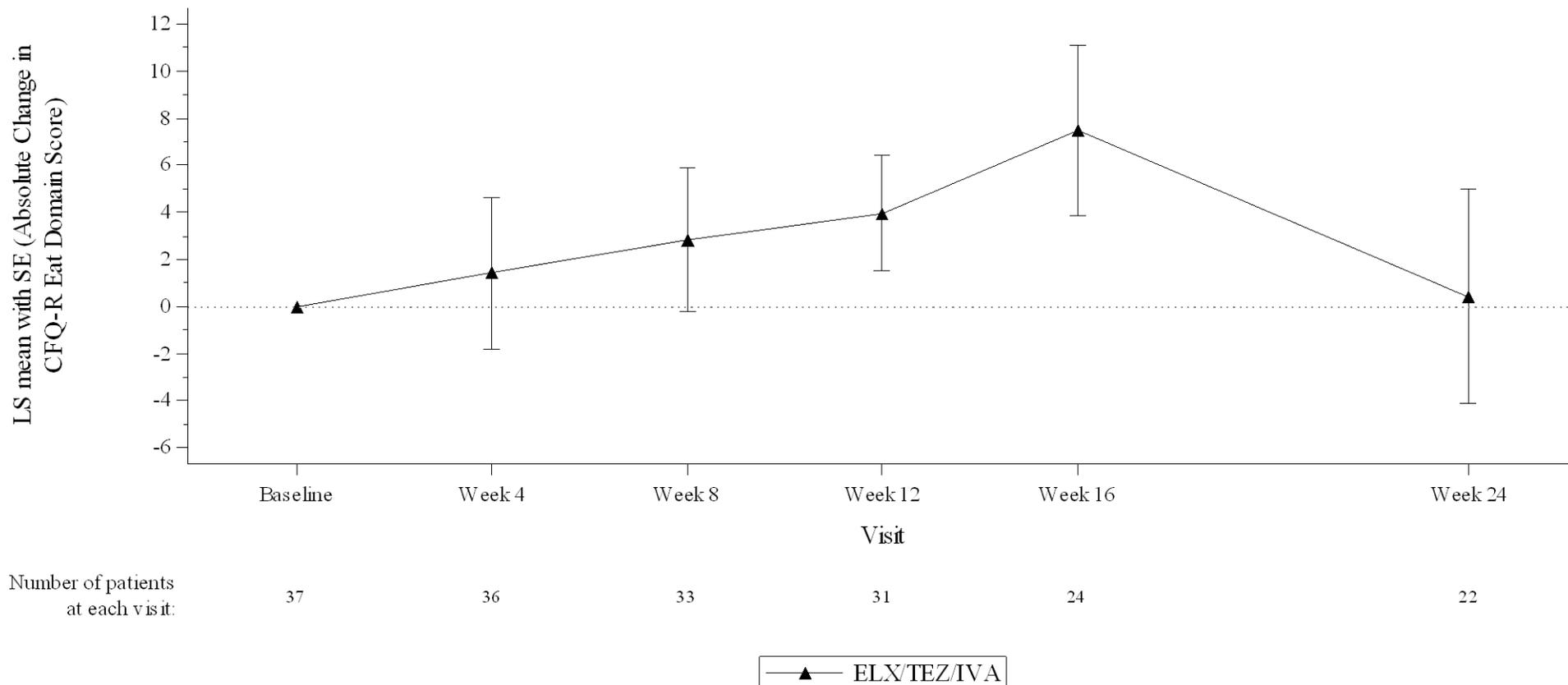
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.11.3

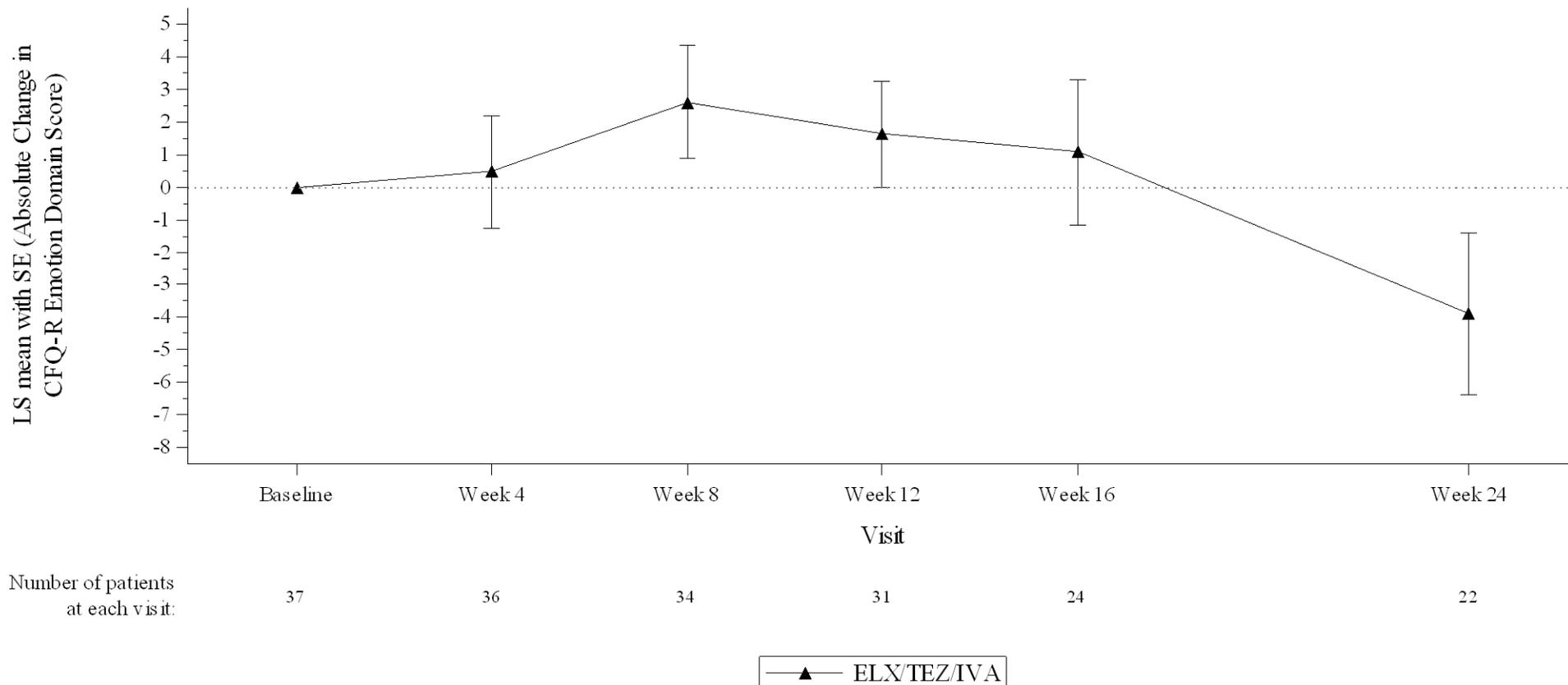
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.11.3

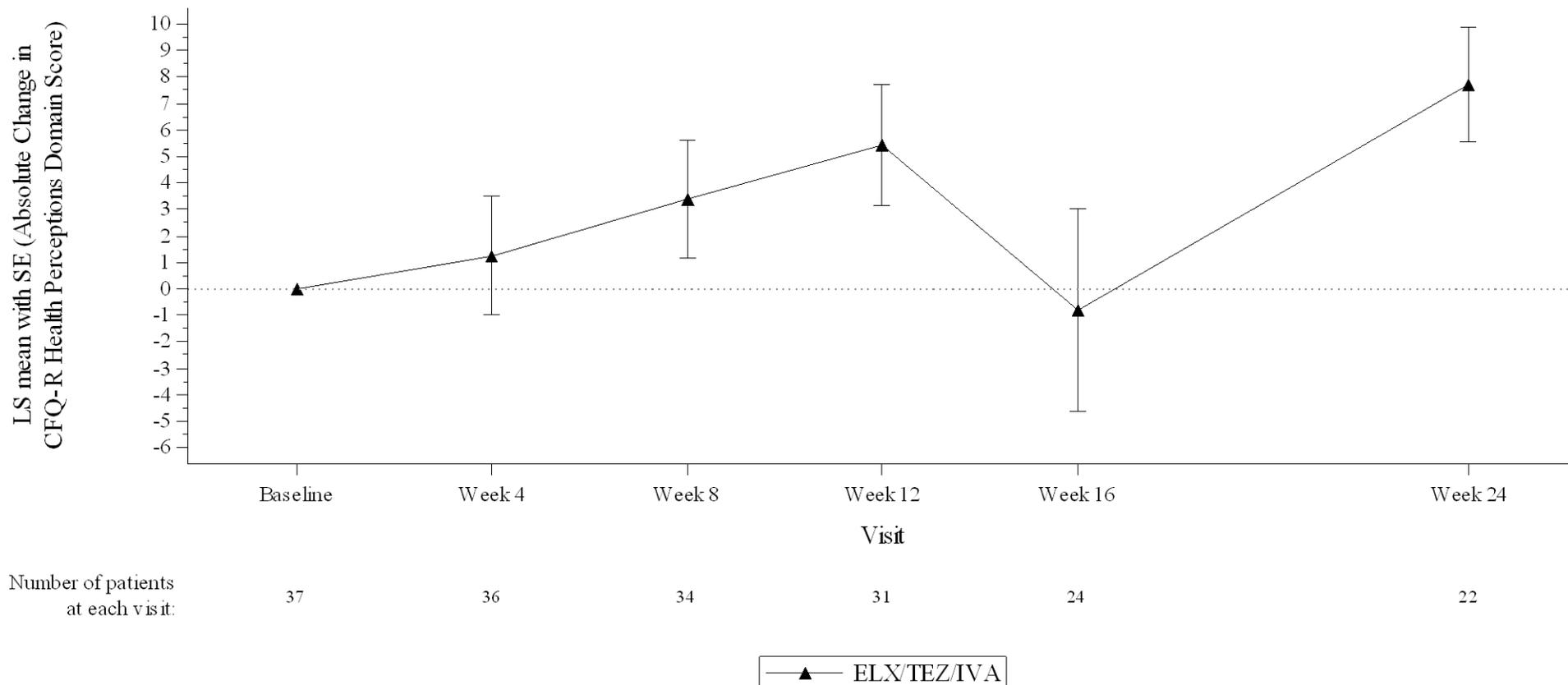
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.11.3

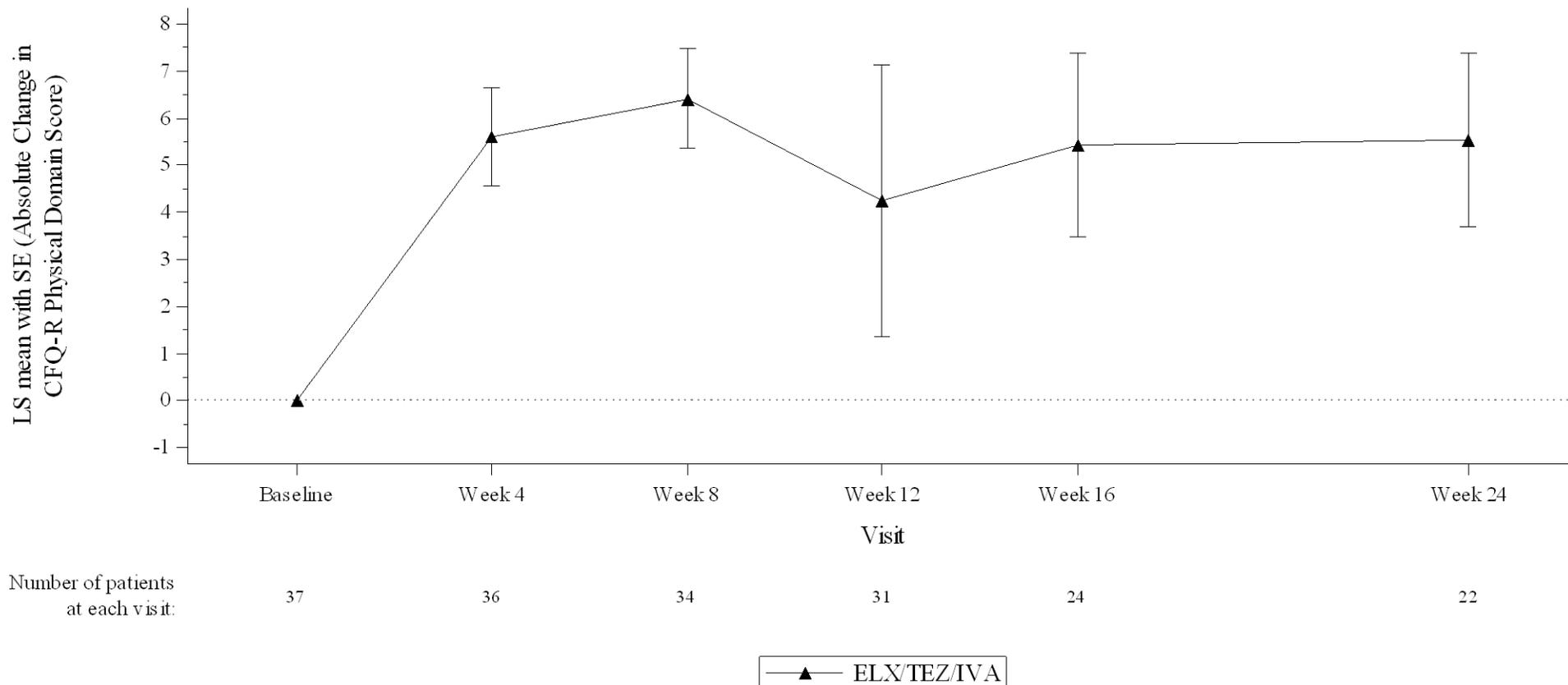
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.11.3

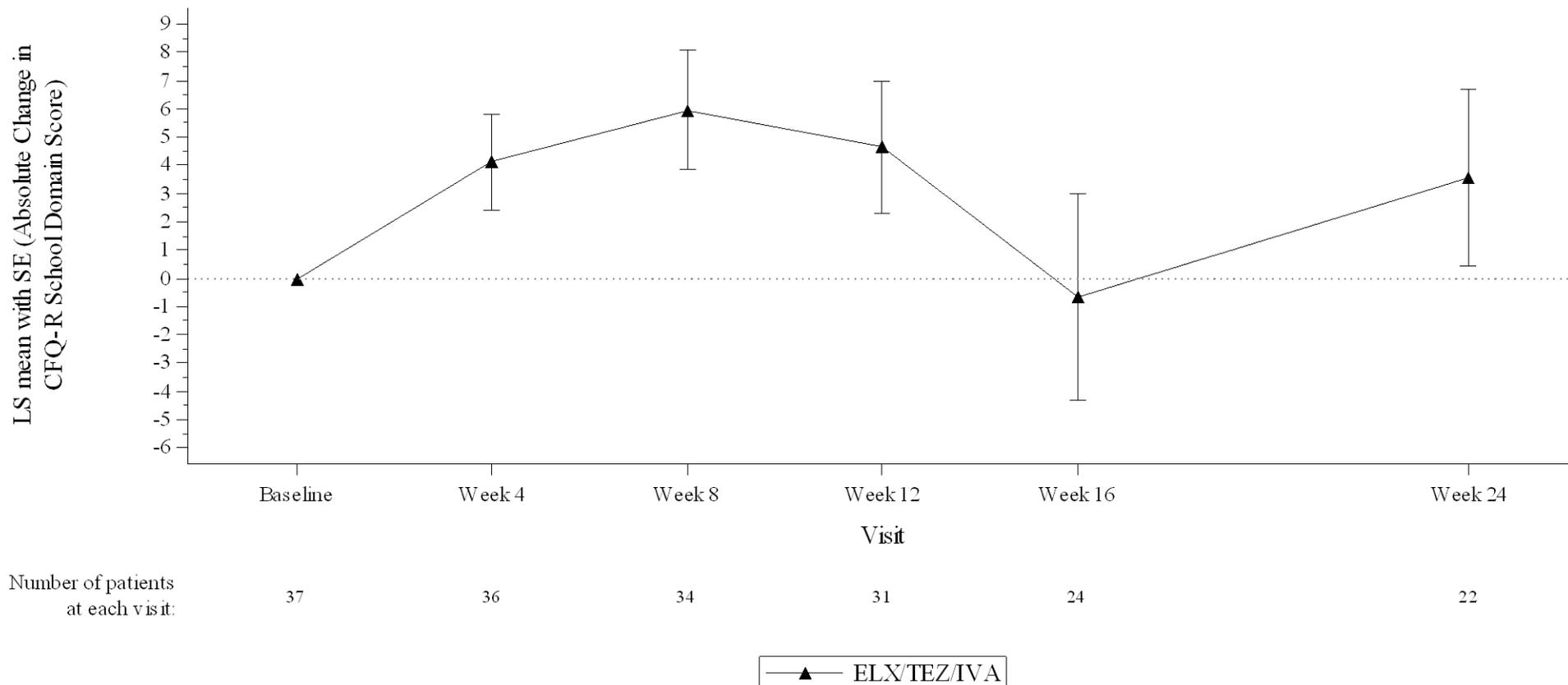
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.11.3

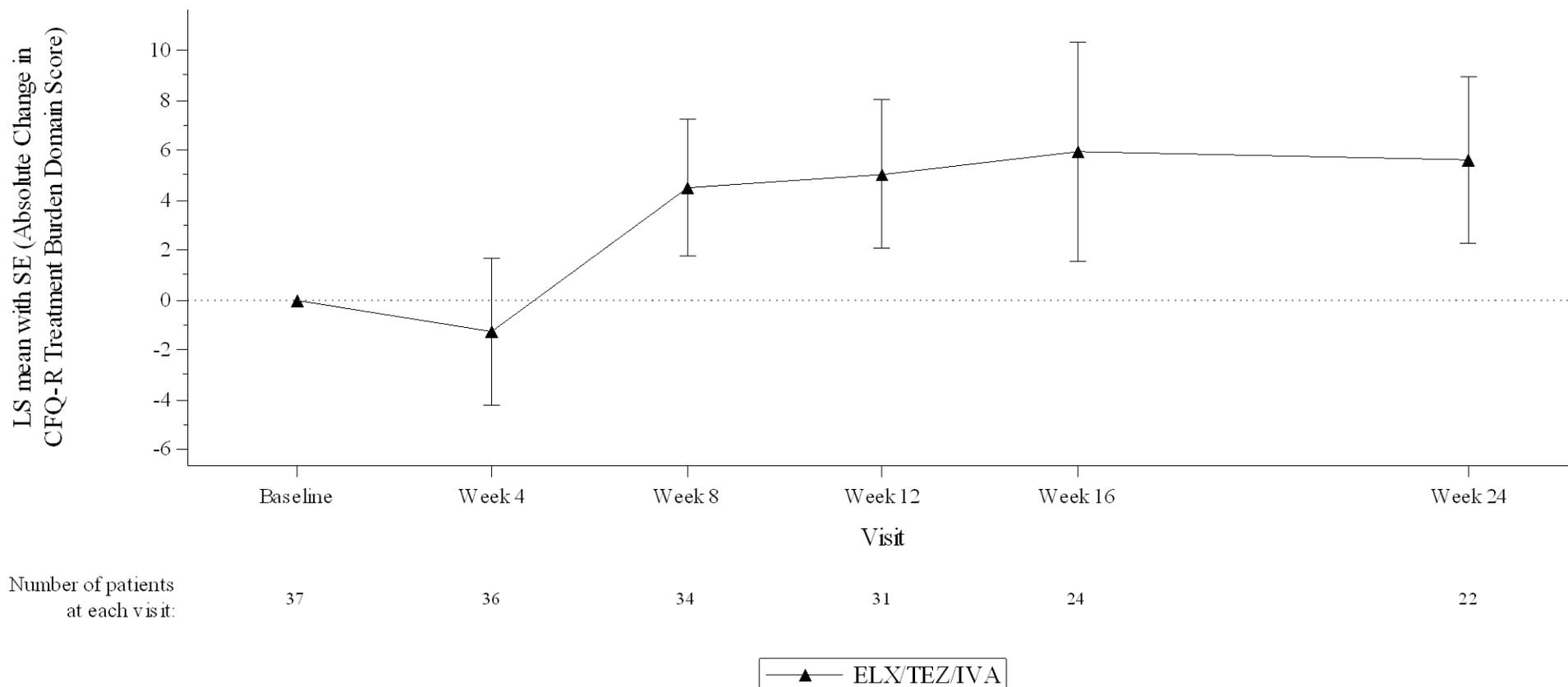
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: School



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.11.3

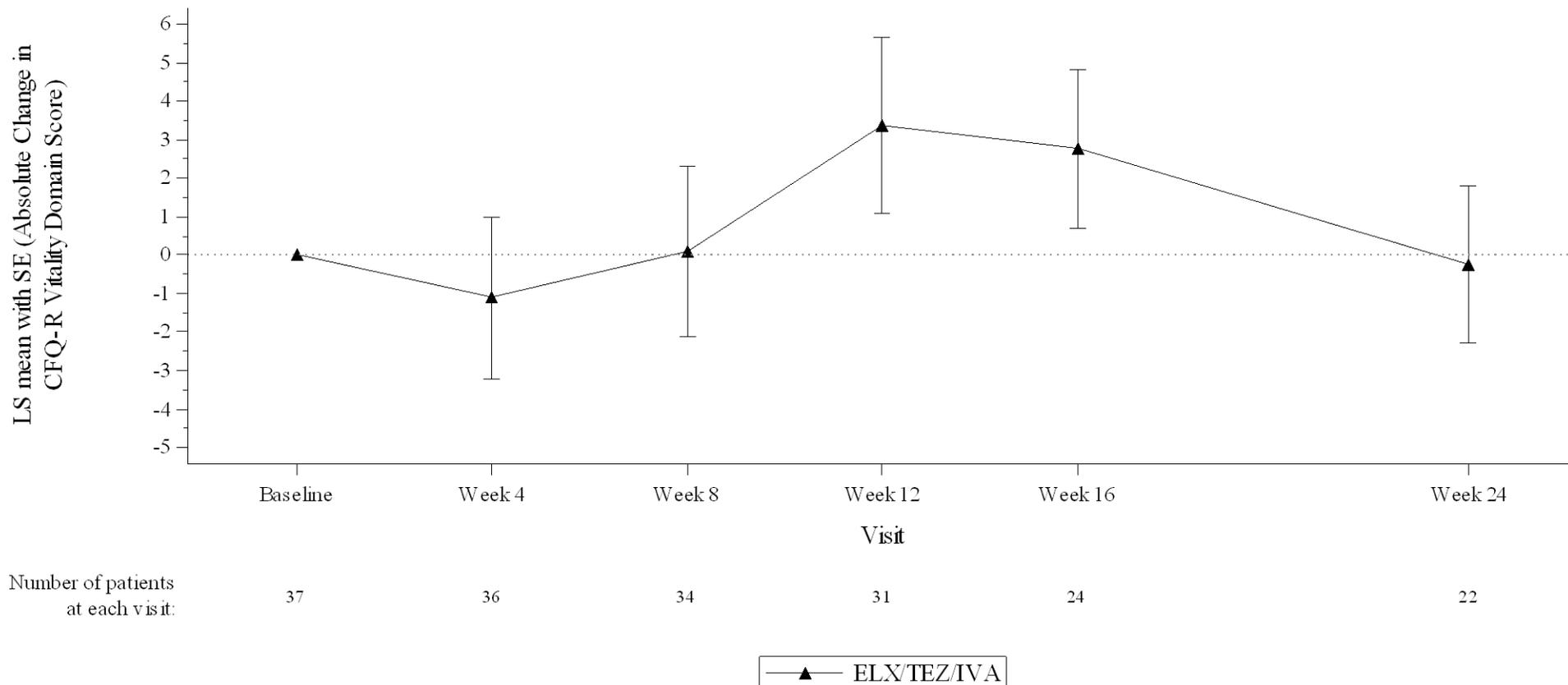
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.11.3

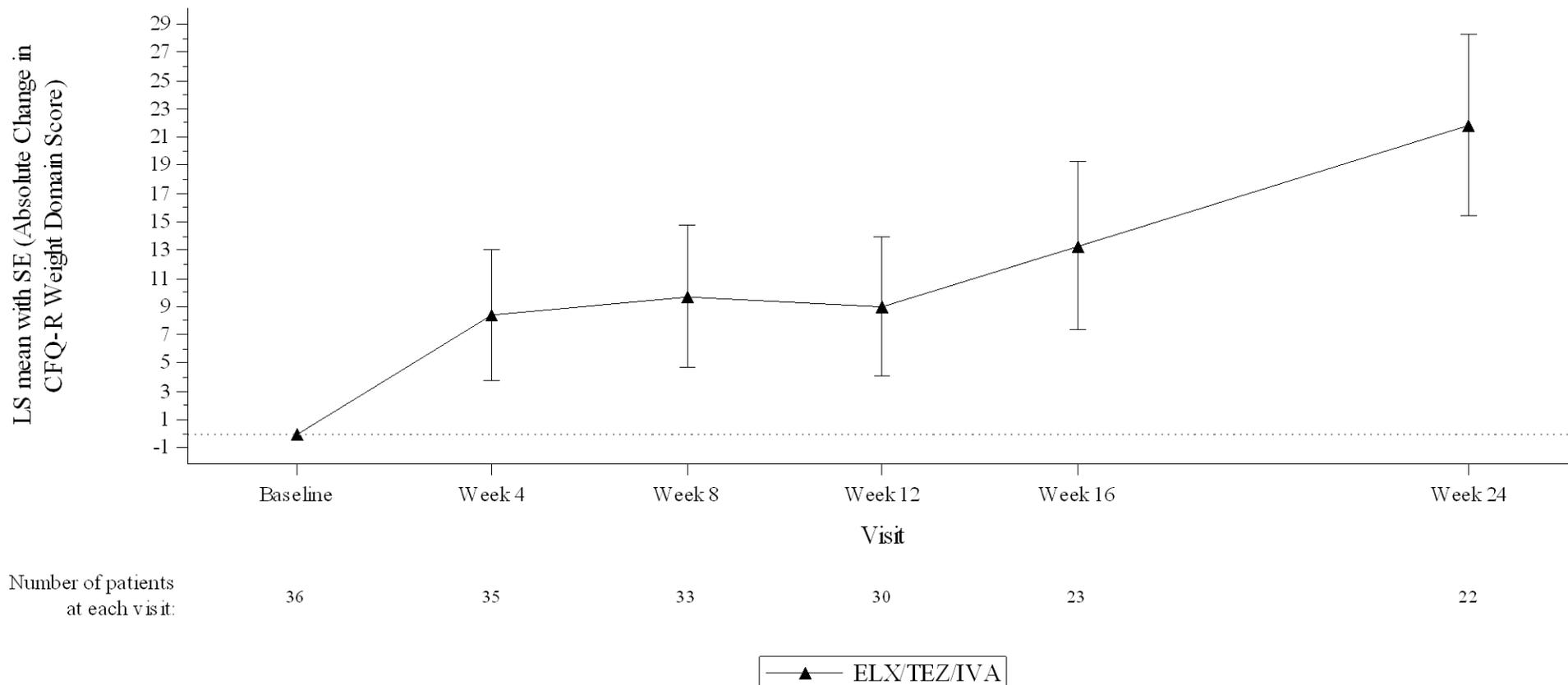
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.11.3

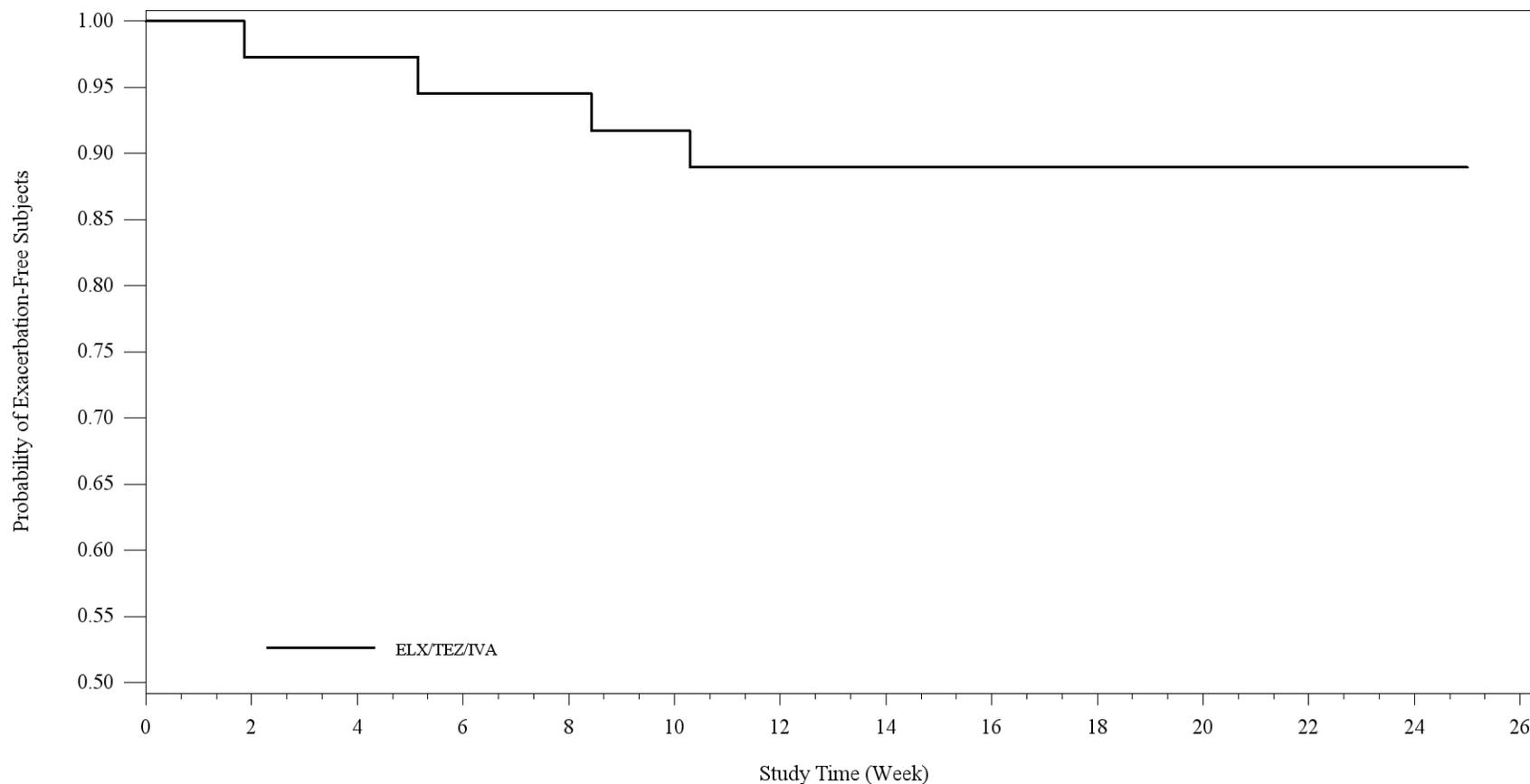
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.1.15.2

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B
 Full Analysis Set



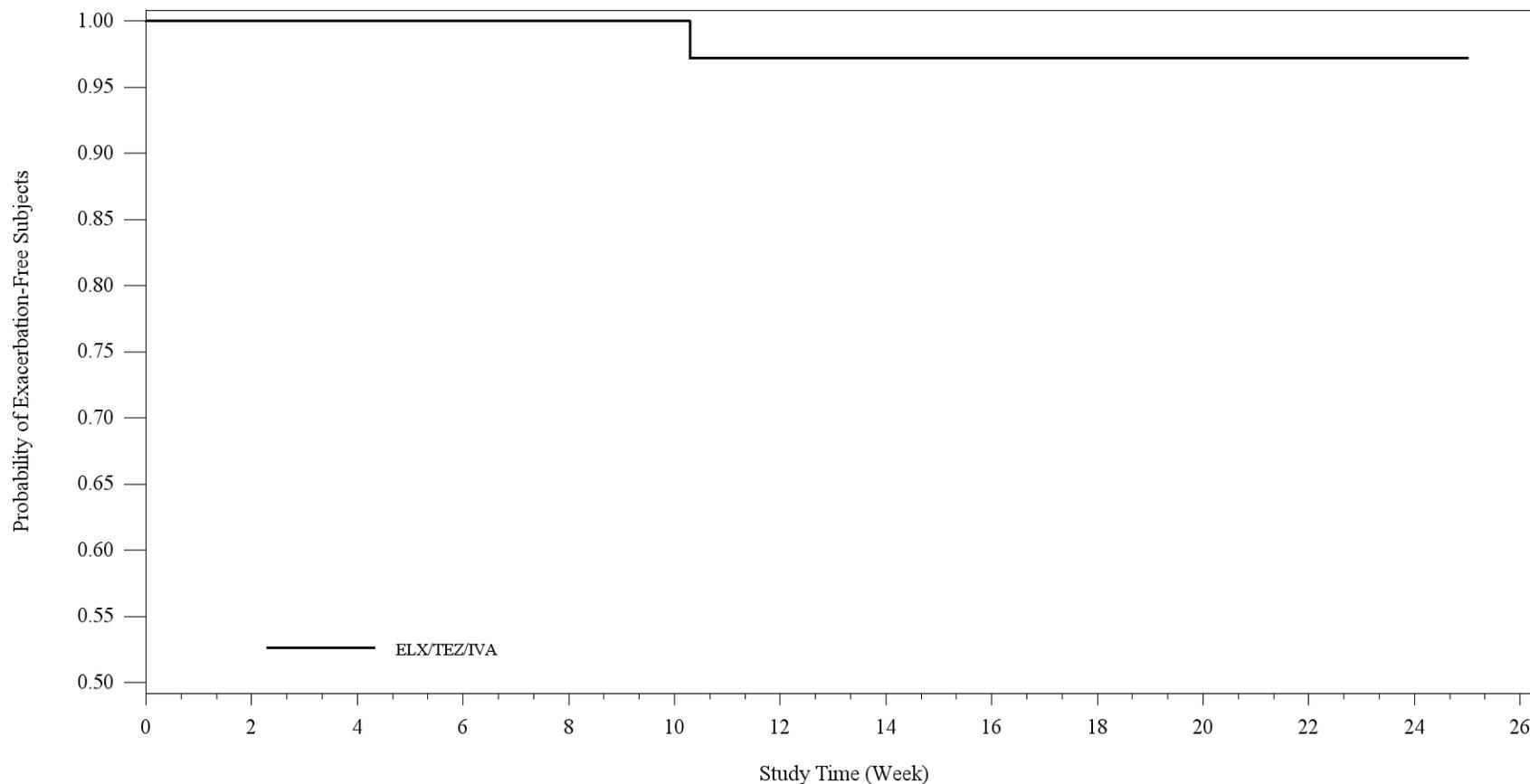
Number of Patients at Risk

ELX/TEZ/IVA	37	36	35	34	32	32	32
-------------	----	----	----	----	----	----	----

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
 - The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Figure 2.2.1.16.2

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B Full Analysis Set



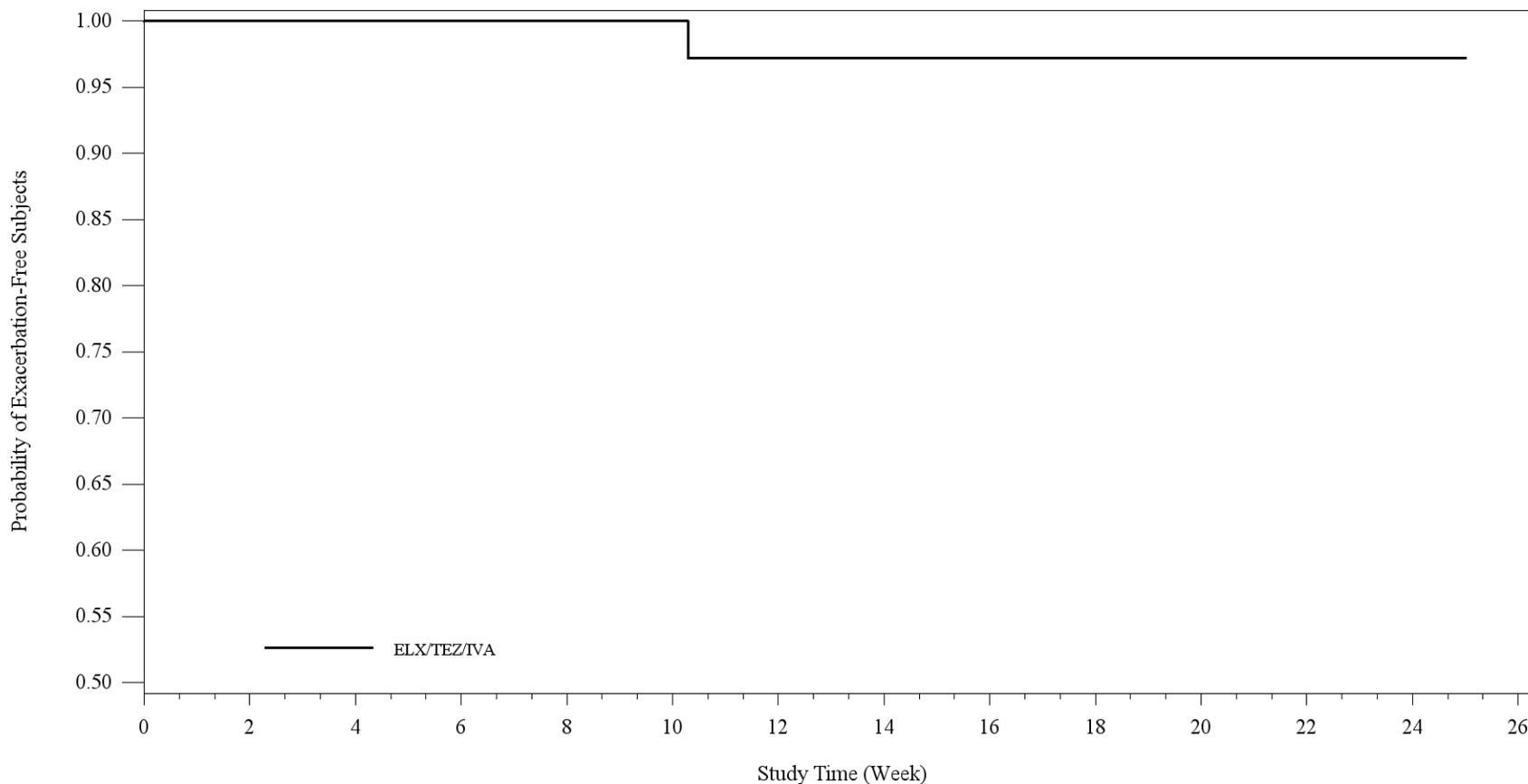
Number of Patients at Risk

ELX/TEZ/IVA	37	37	36	36	35	35	35
-------------	----	----	----	----	----	----	----

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
 - The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Figure 2.2.1.17.2

Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period for F/MF - Part B Full Analysis Set



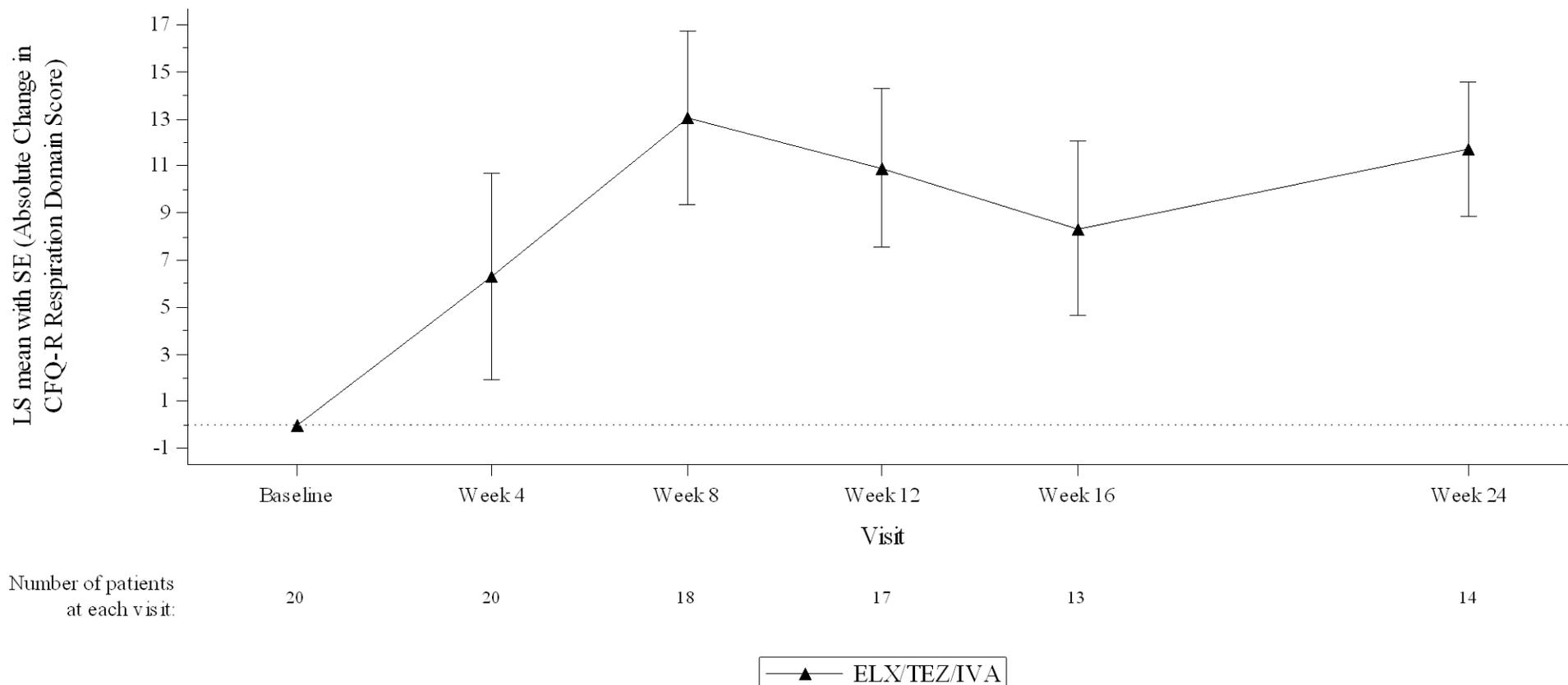
Number of Patients at Risk

ELX/TEZ/IVA	37	37	36	36	35	35	35
-------------	----	----	----	----	----	----	----

- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
 - The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
 - The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Figure 2.2.2.8.4

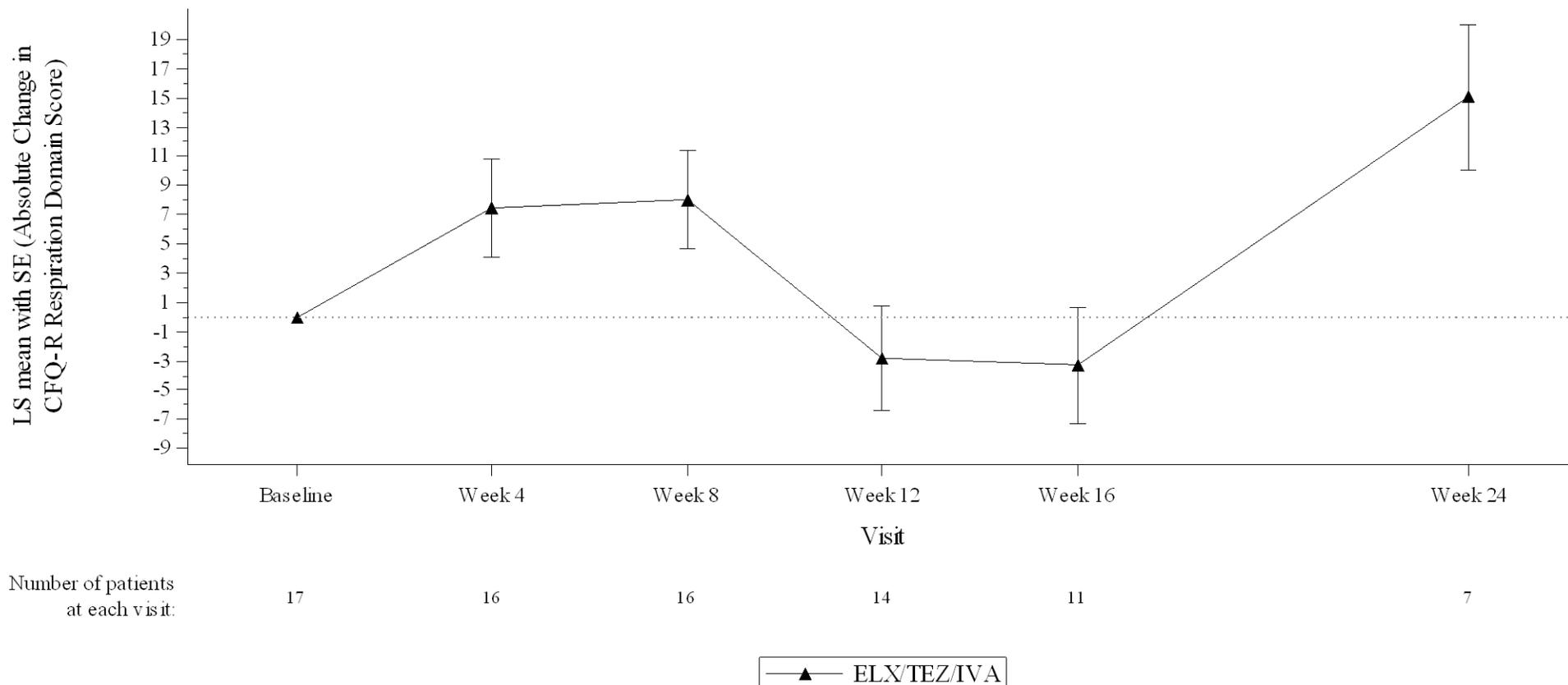
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

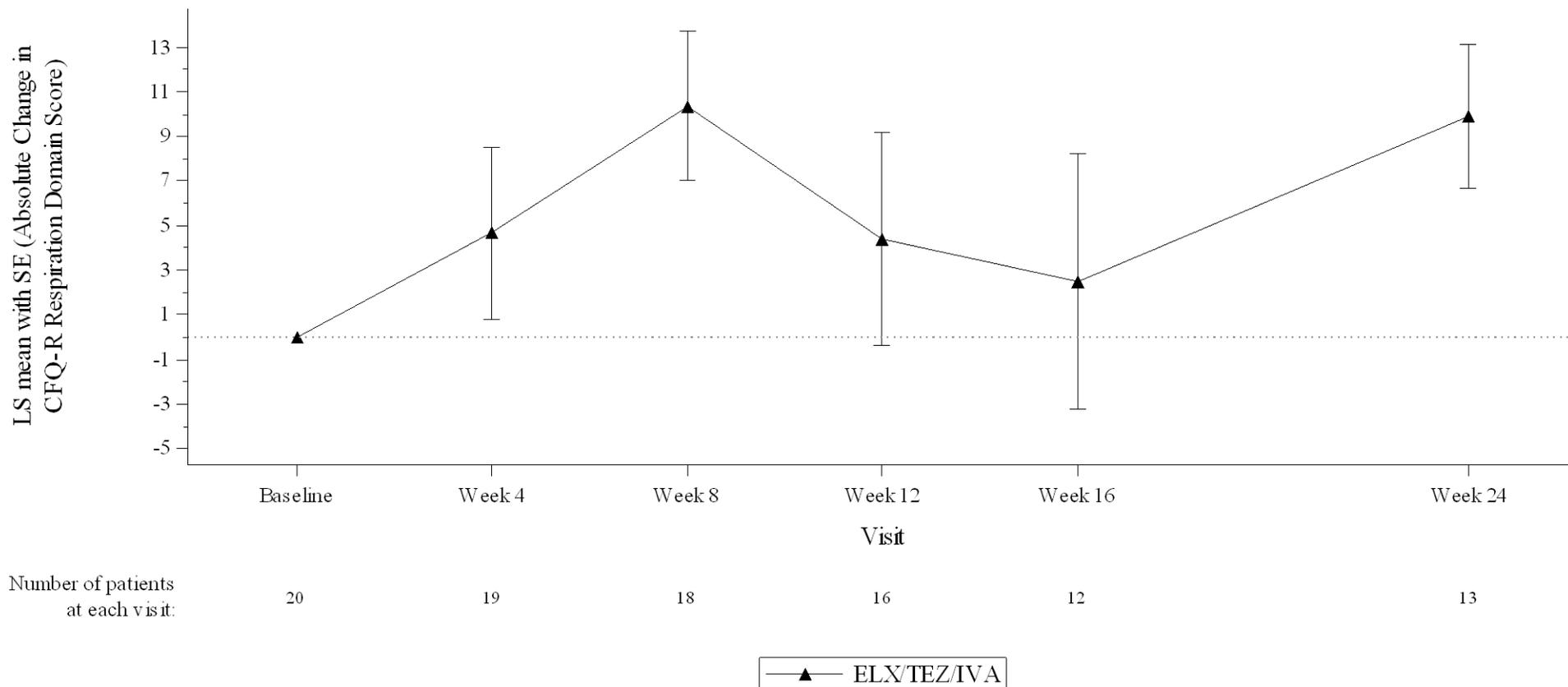
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

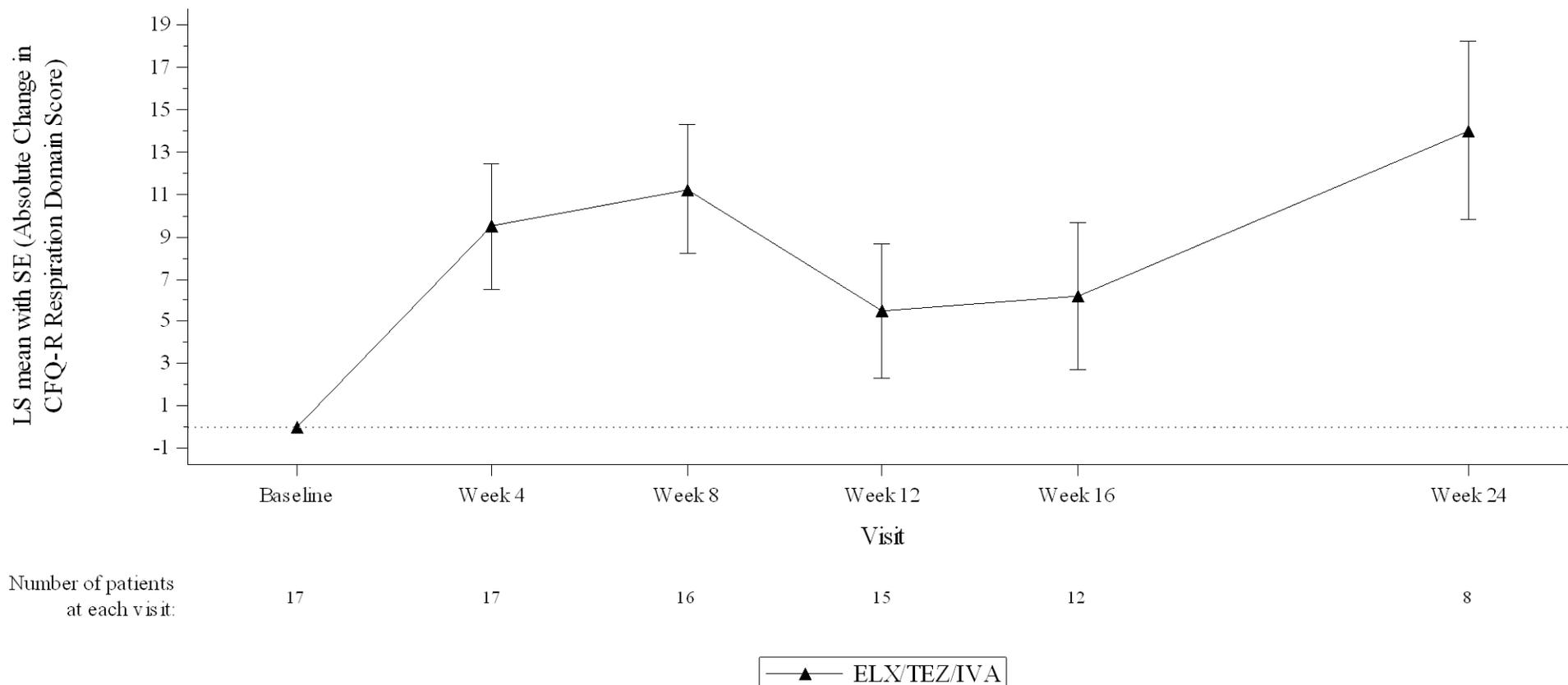
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

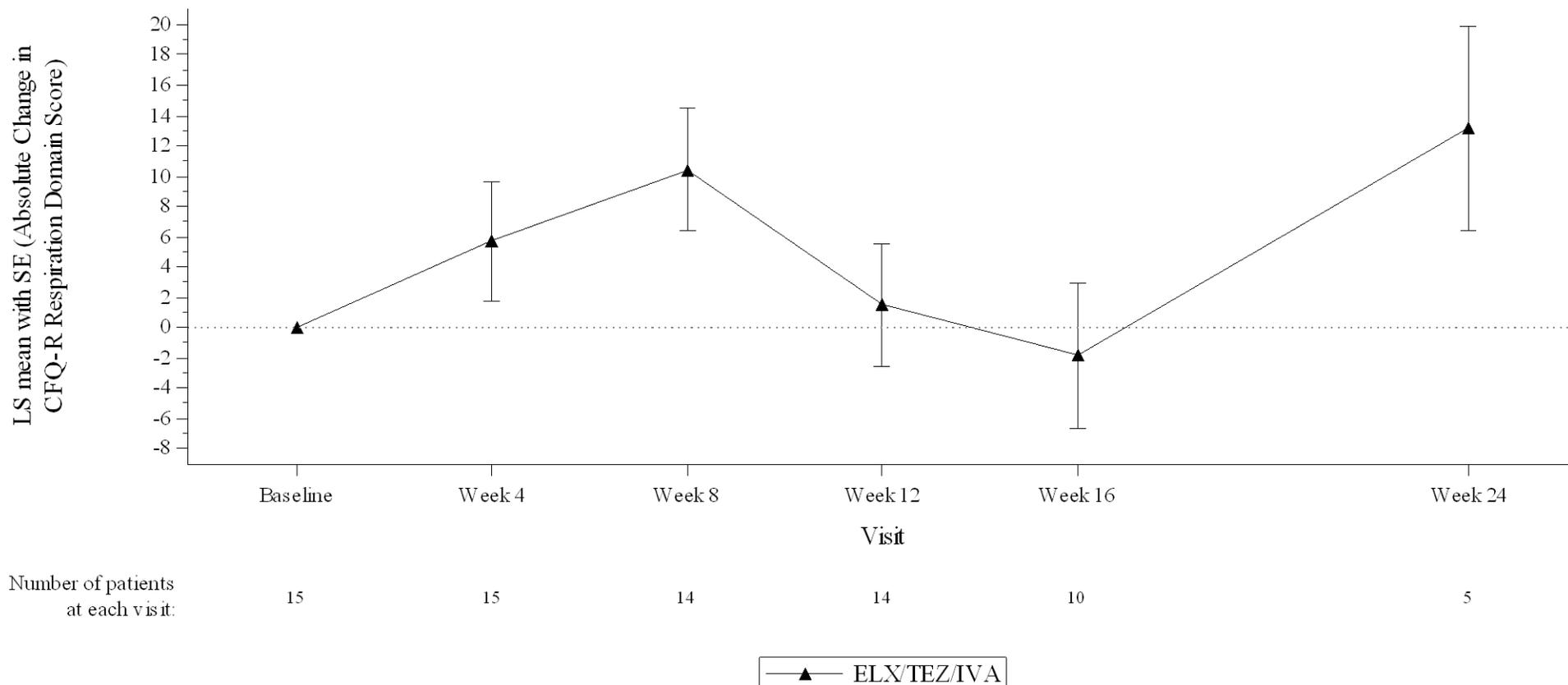
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at Baseline ≥ 30 kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

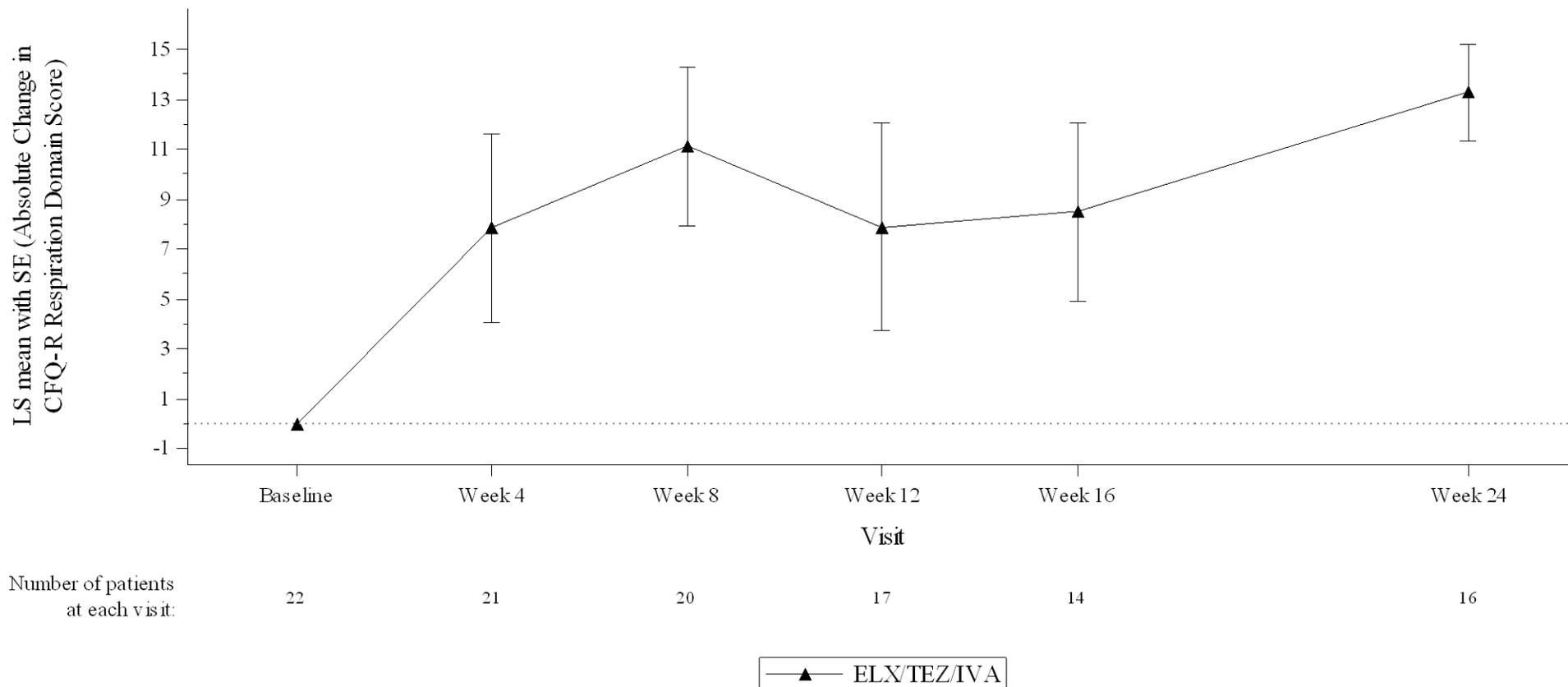
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

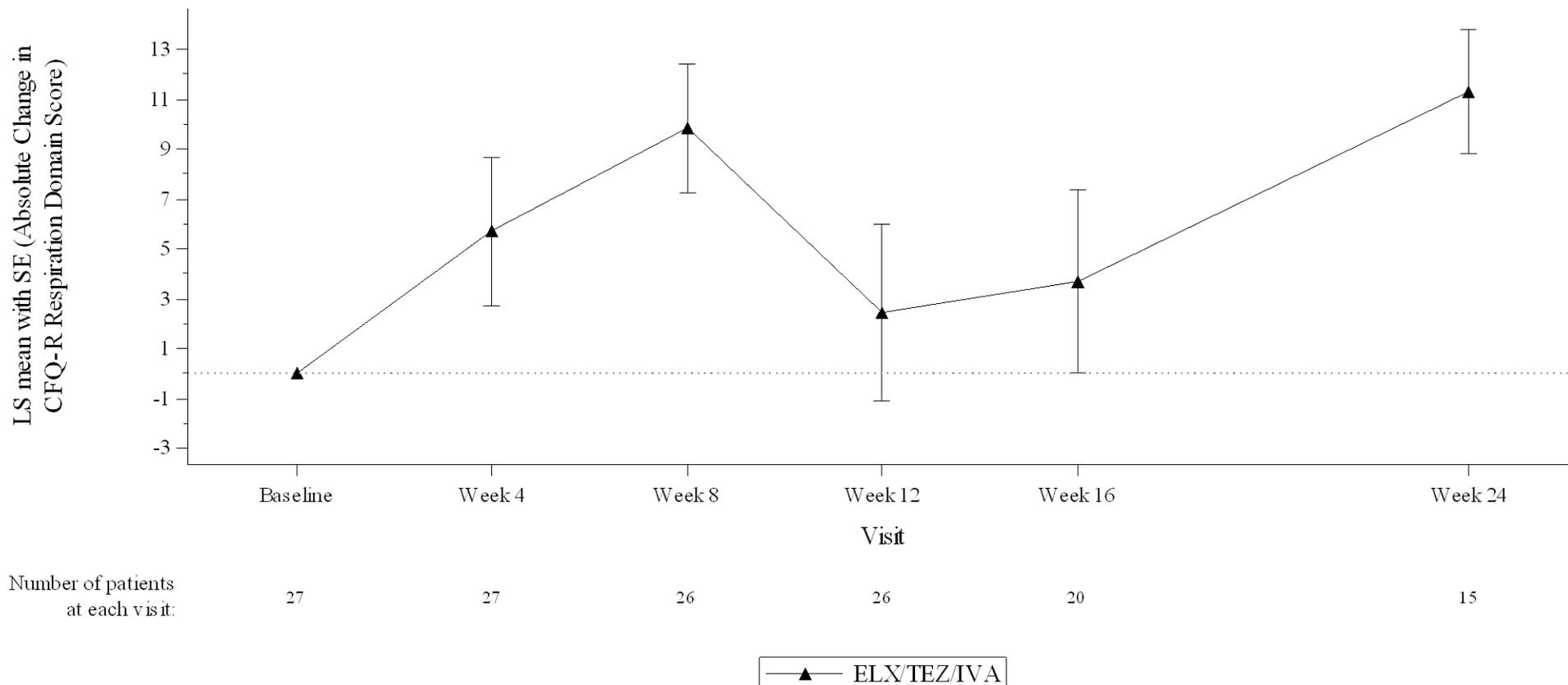
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

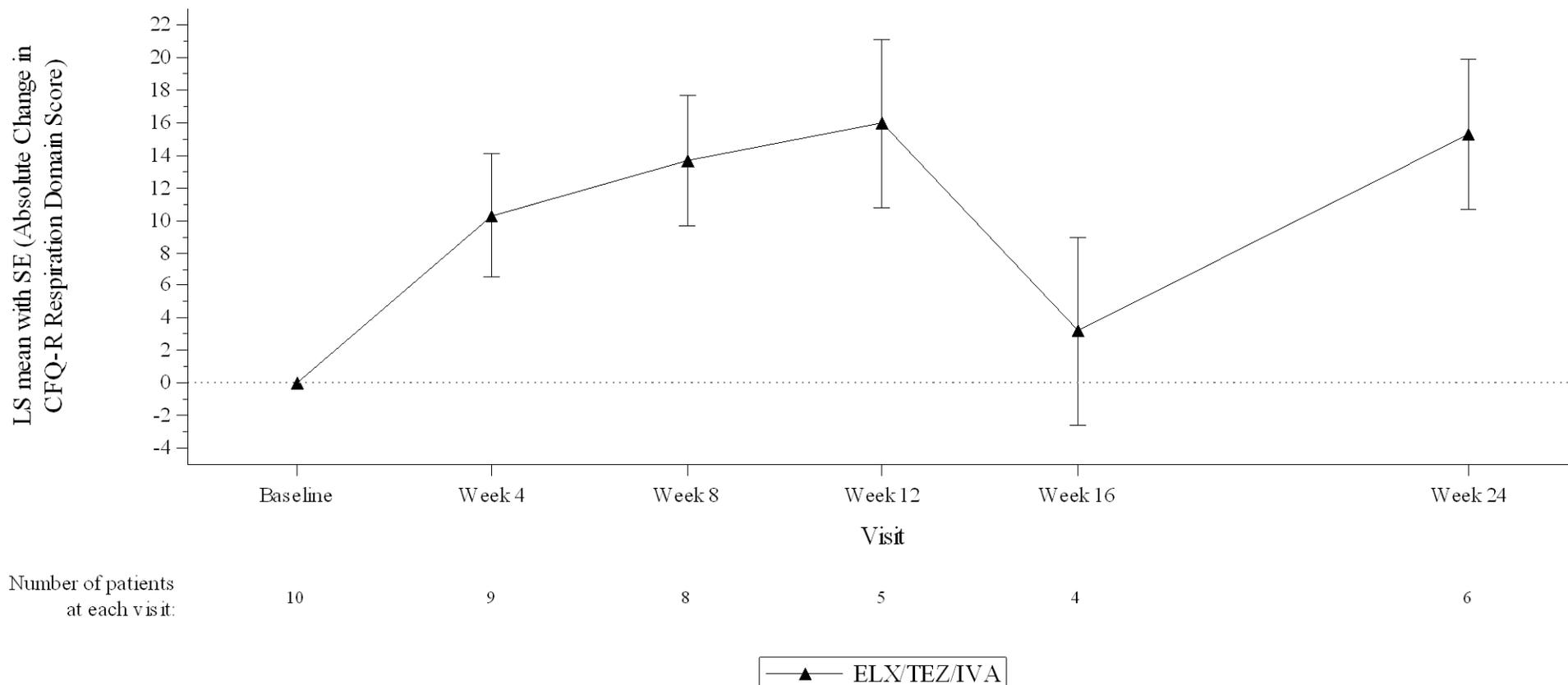
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

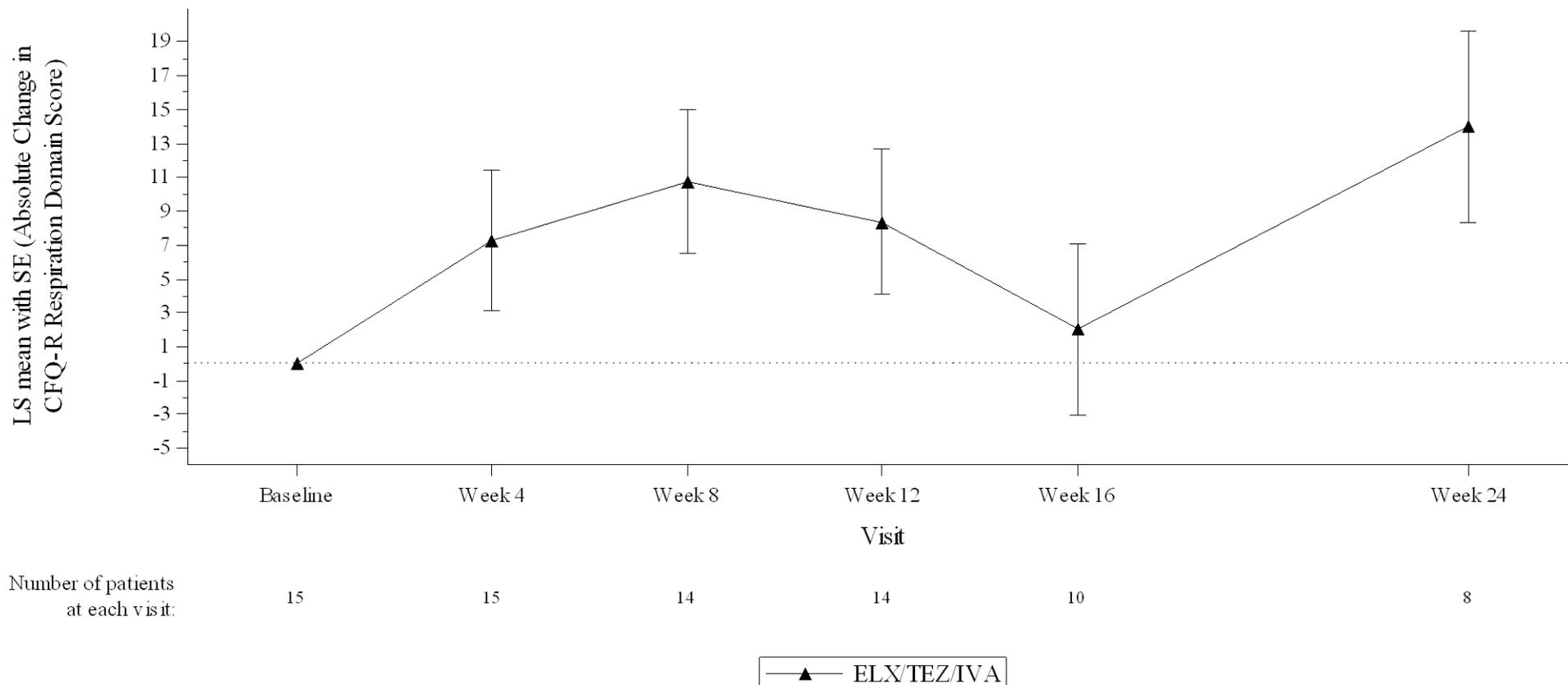
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

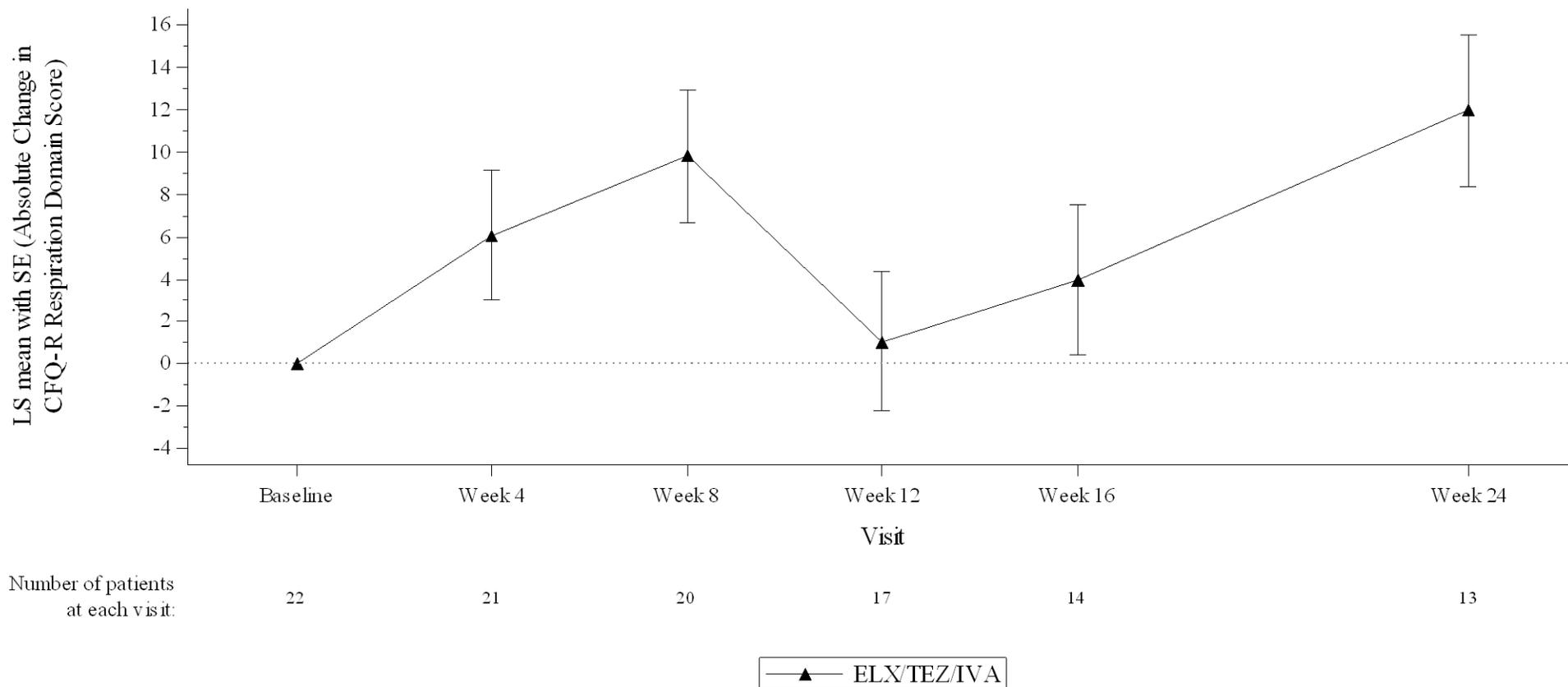
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

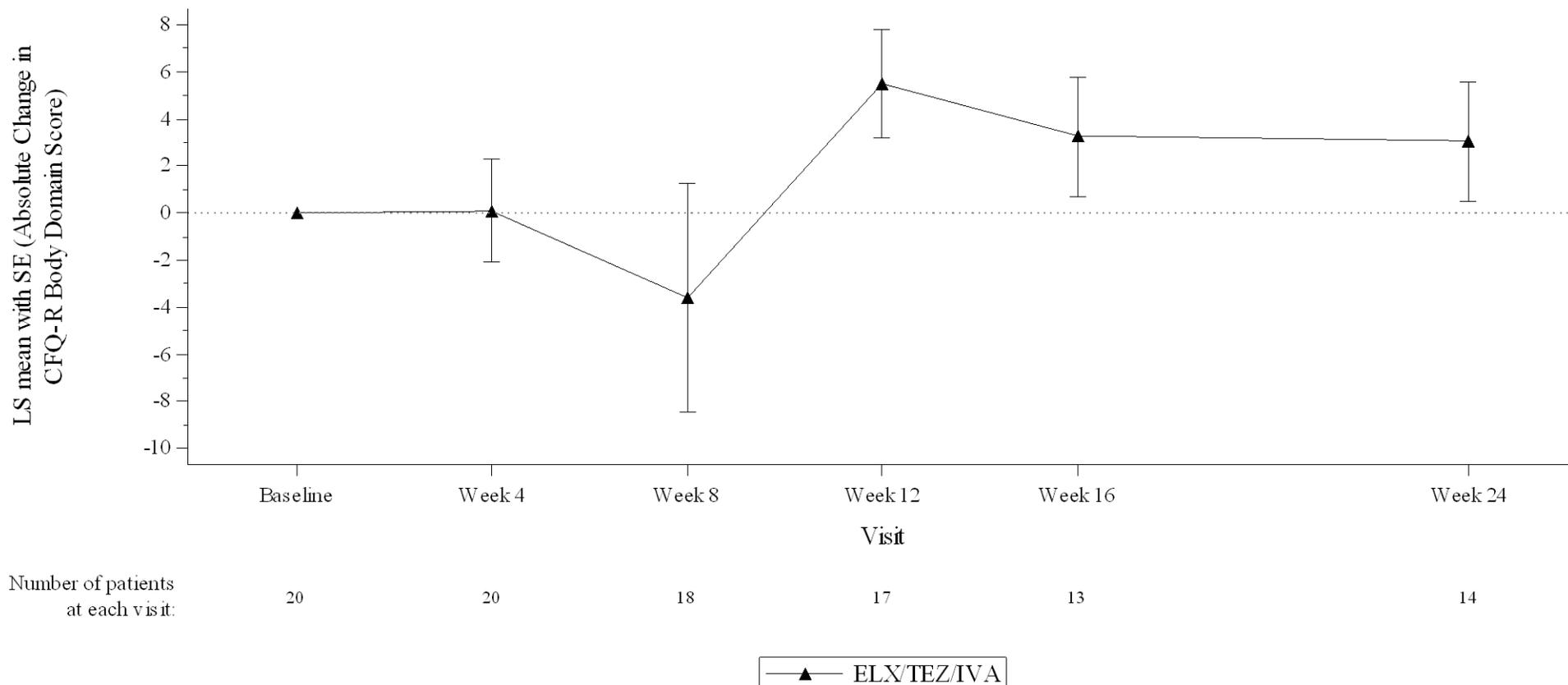
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

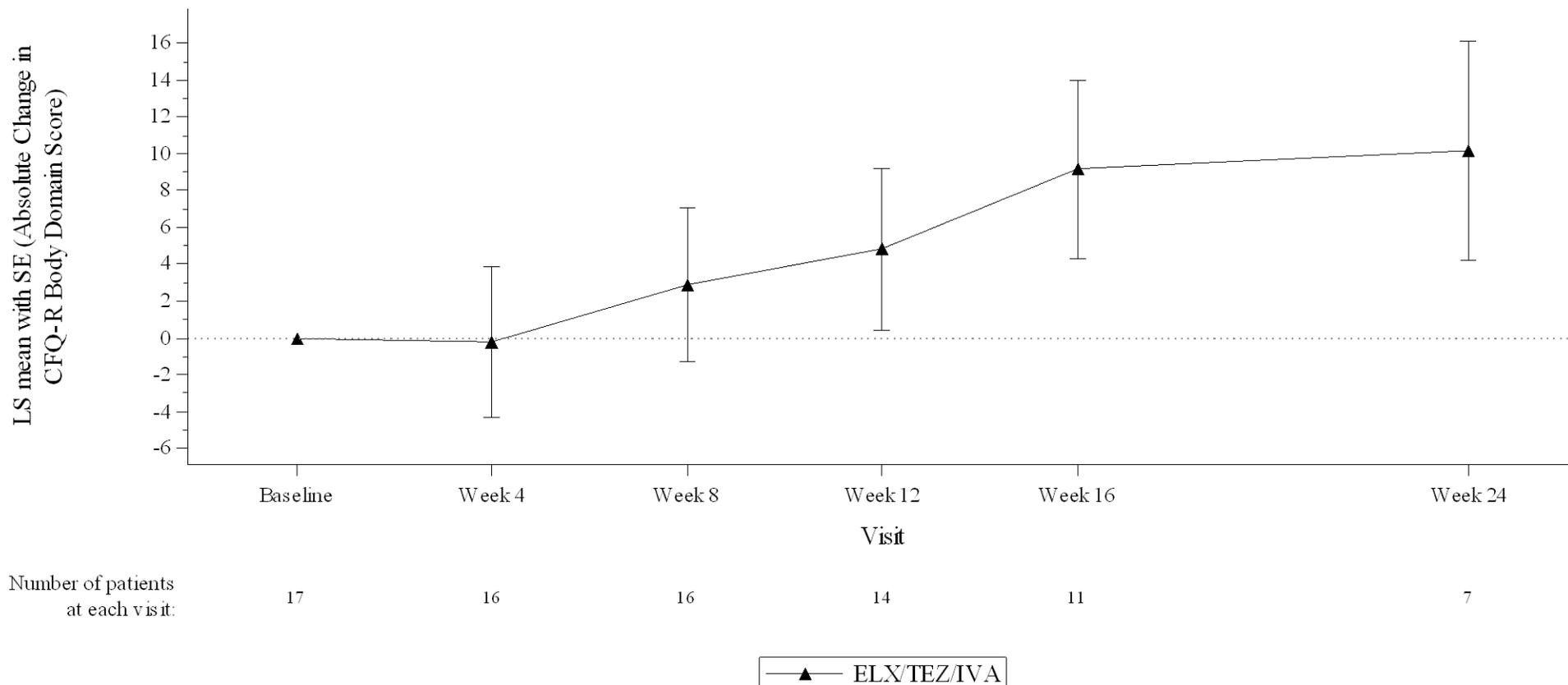
Figure 2.2.2.8.4
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

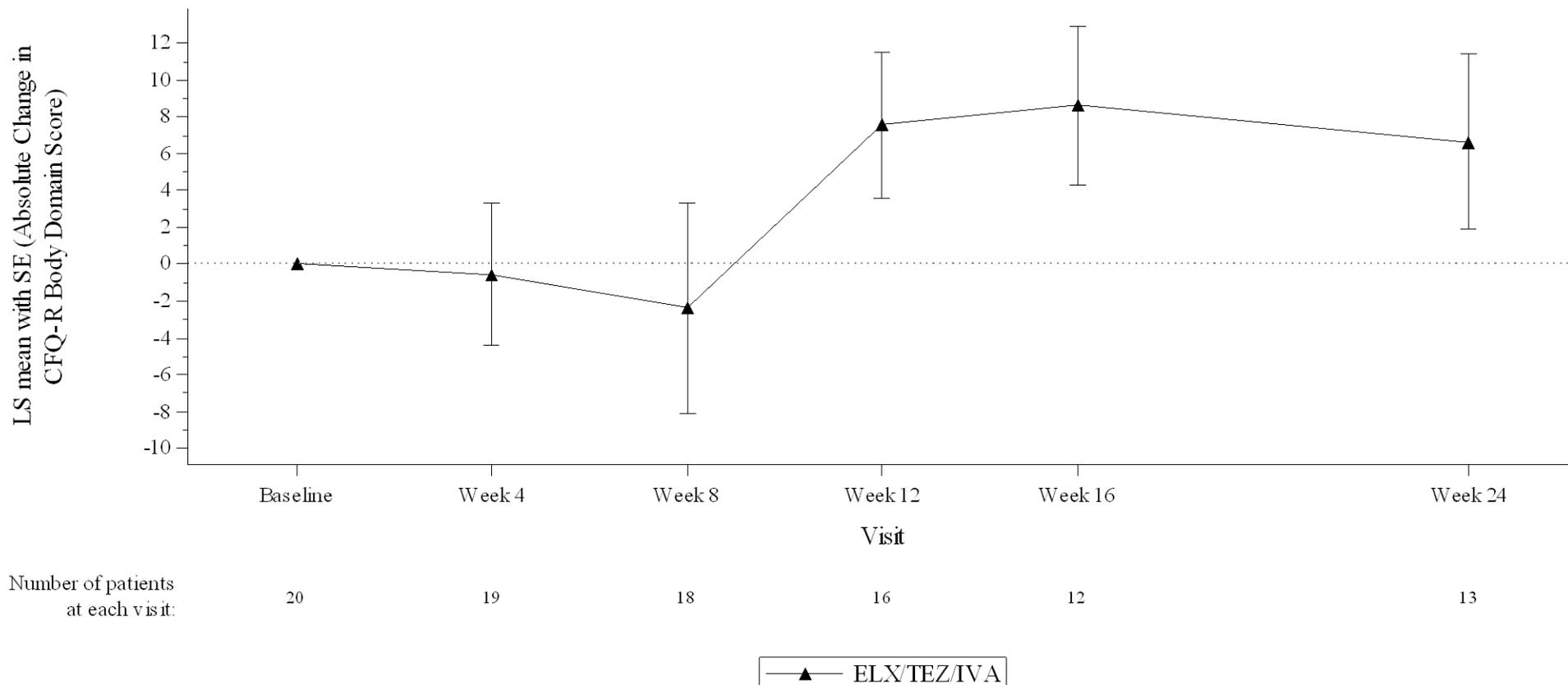
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

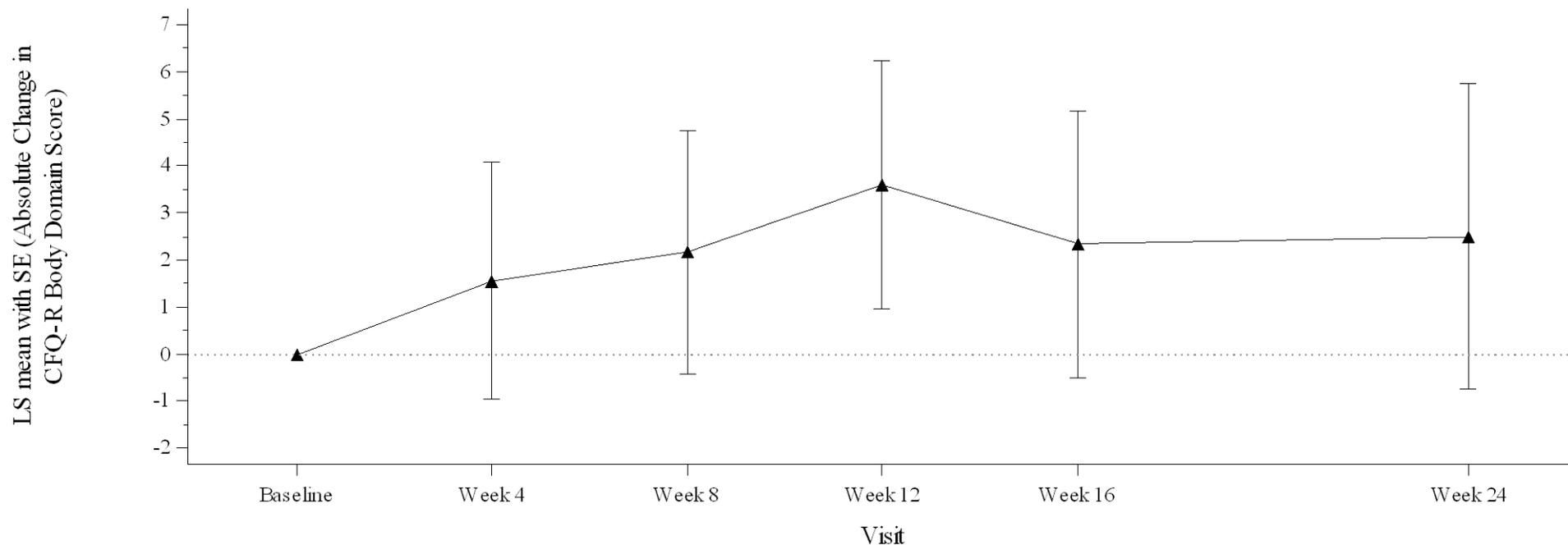
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at Baseline ≥ 30 kg



Number of patients
at each visit:

17

17

16

15

12

8

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

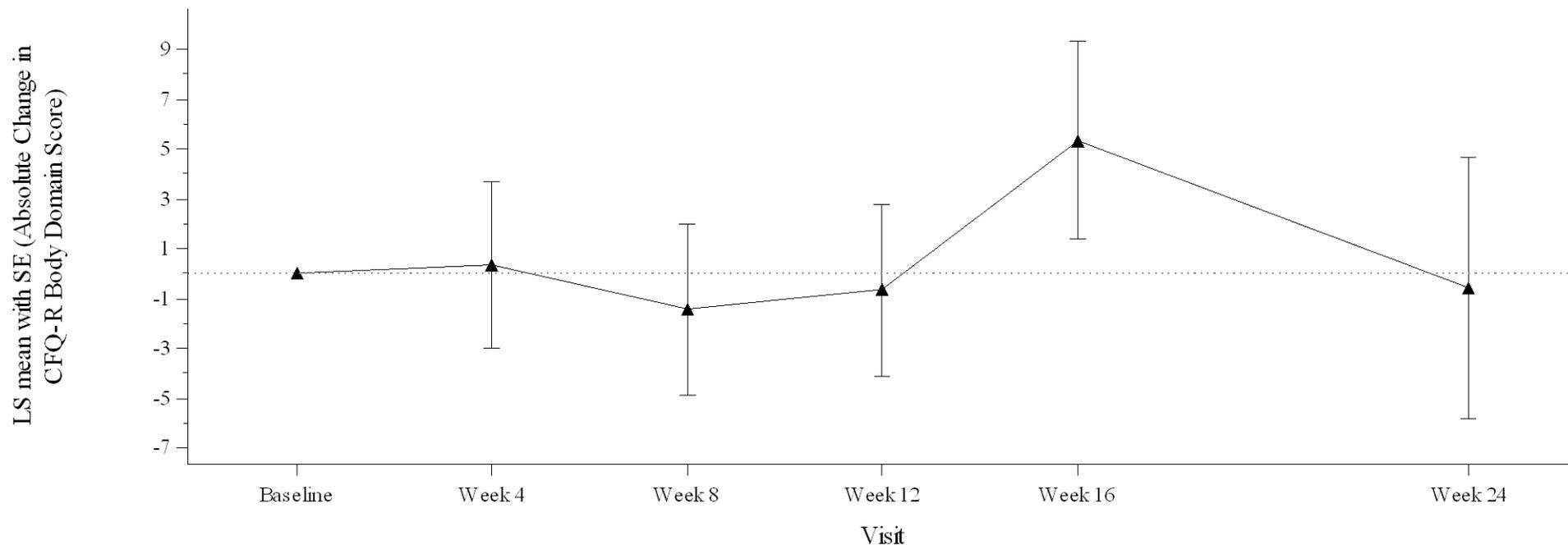
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

Sex = Male



Number of patients
at each visit:

15

15

14

14

10

5

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

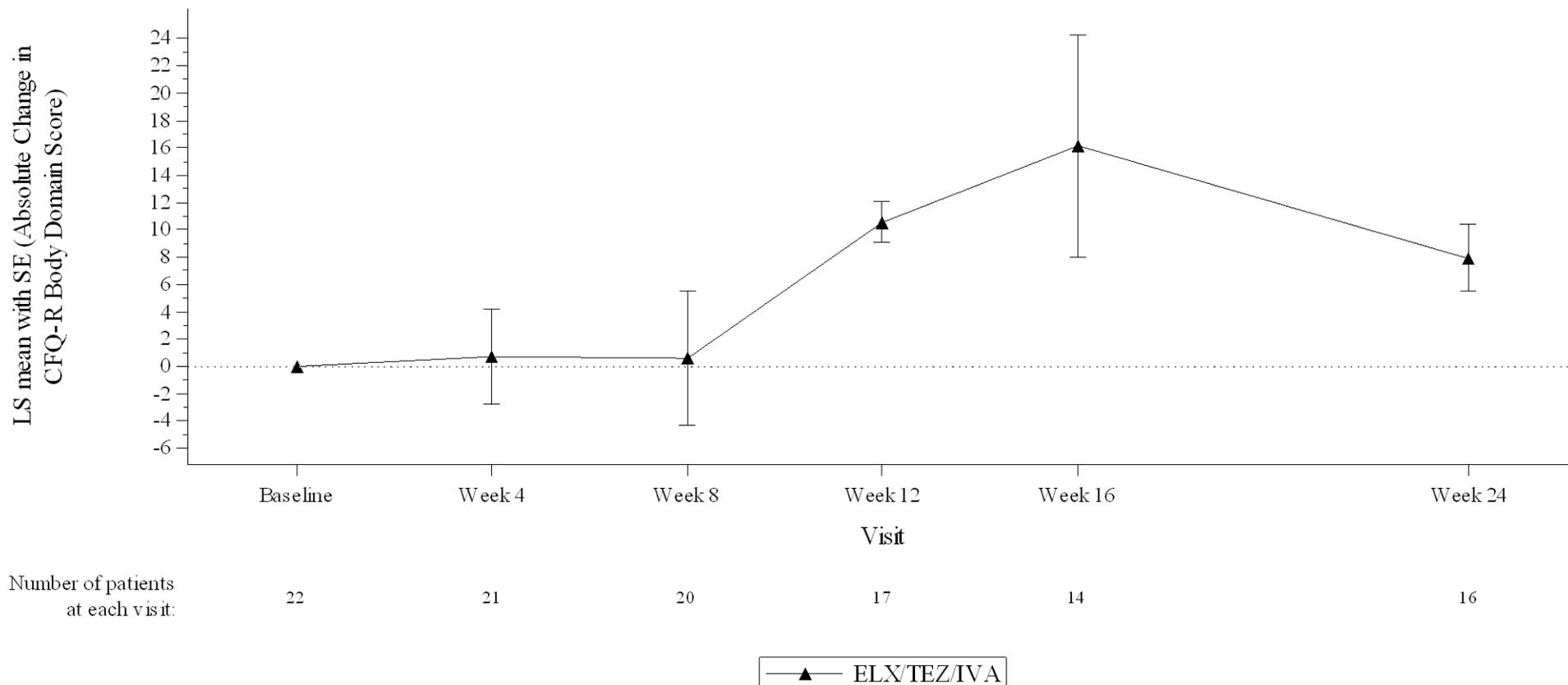
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

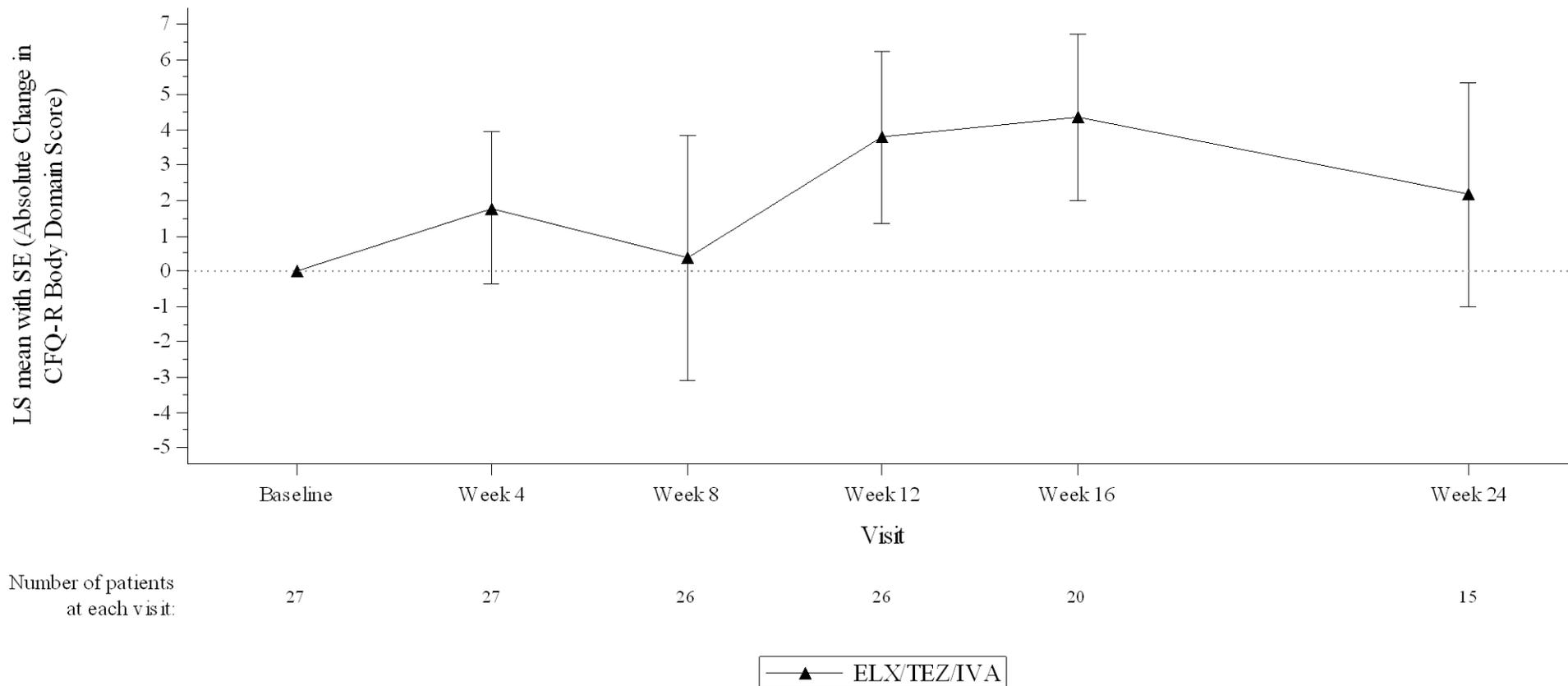
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

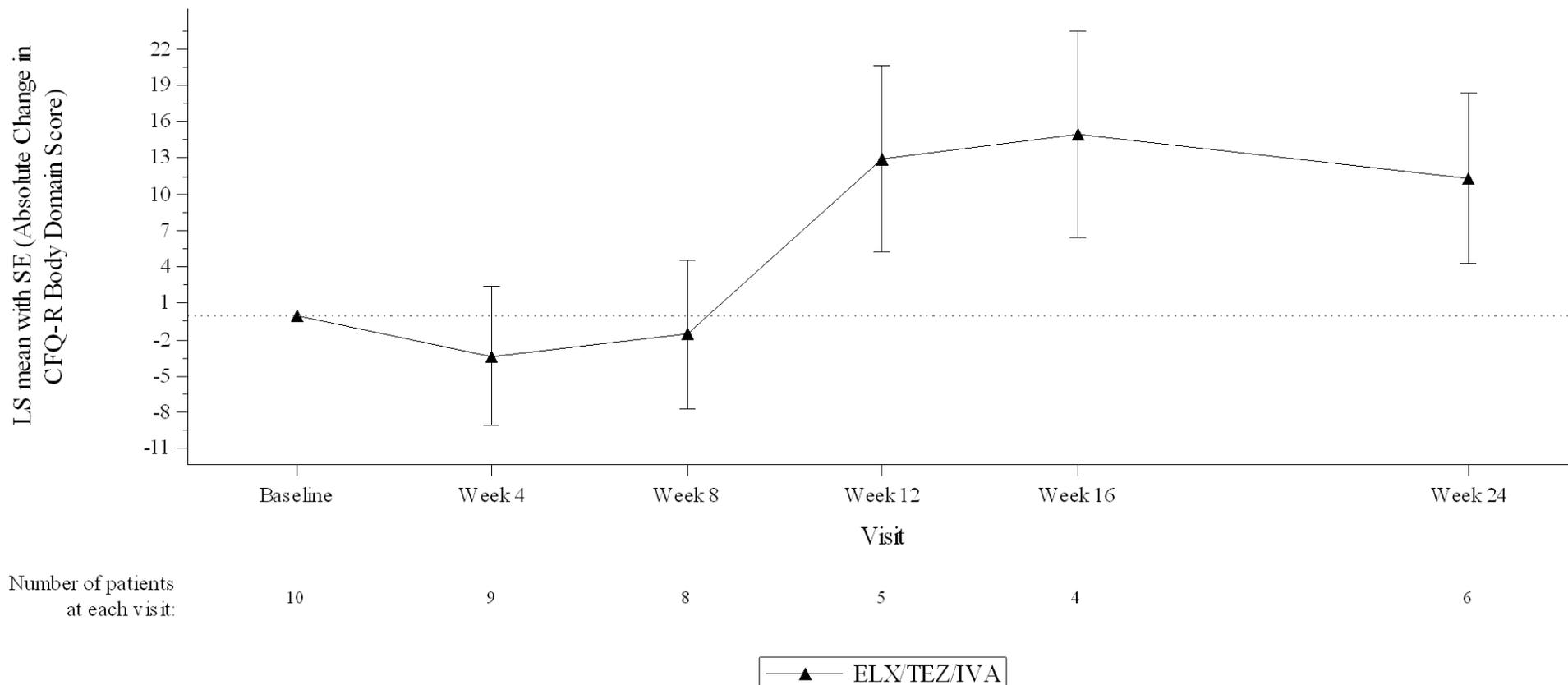
Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

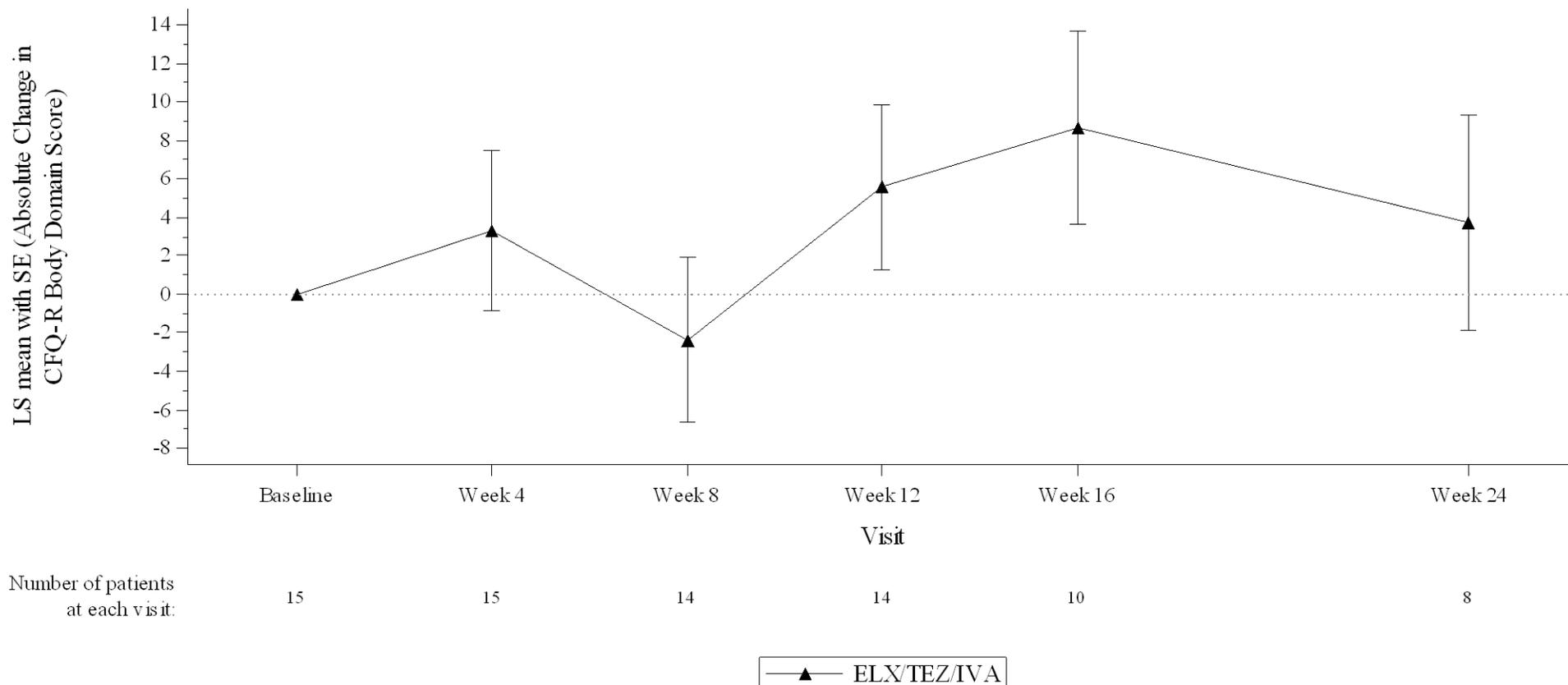
-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

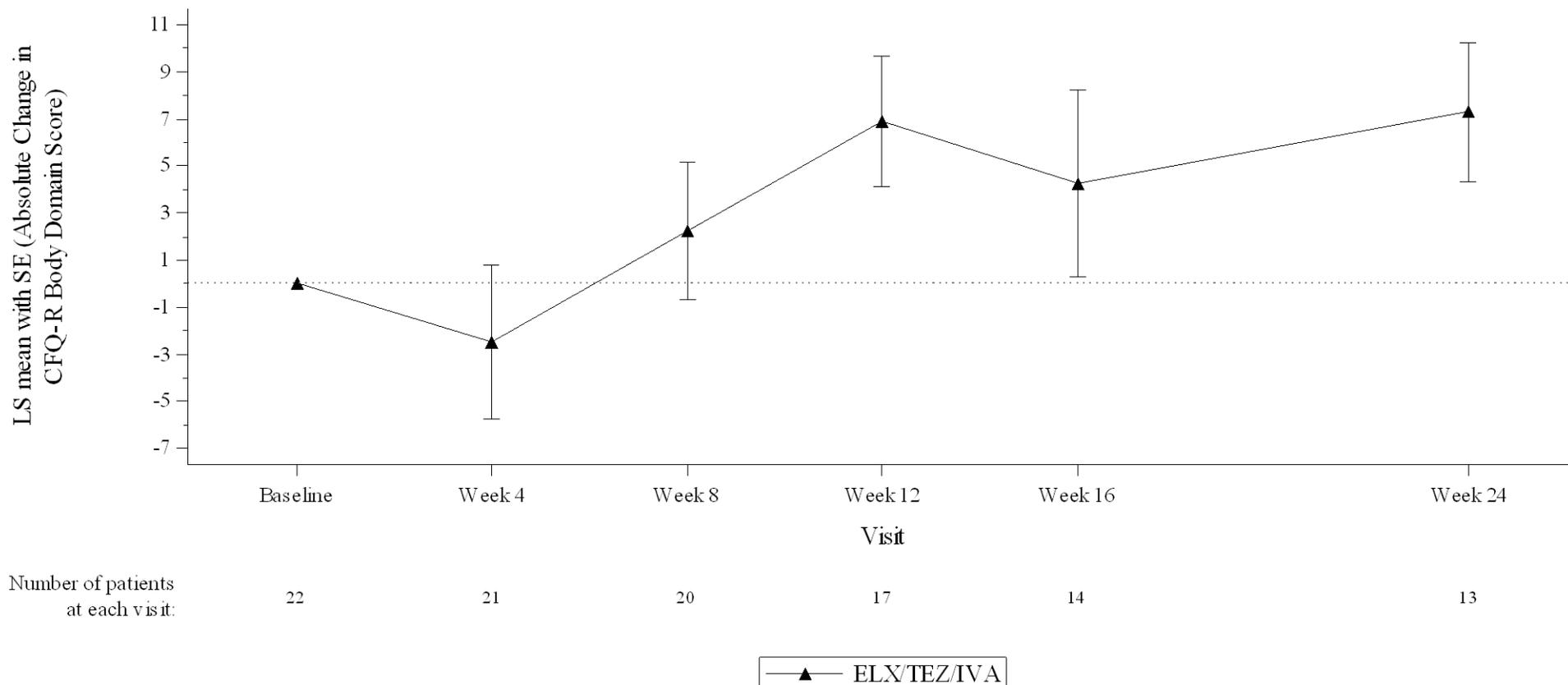
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

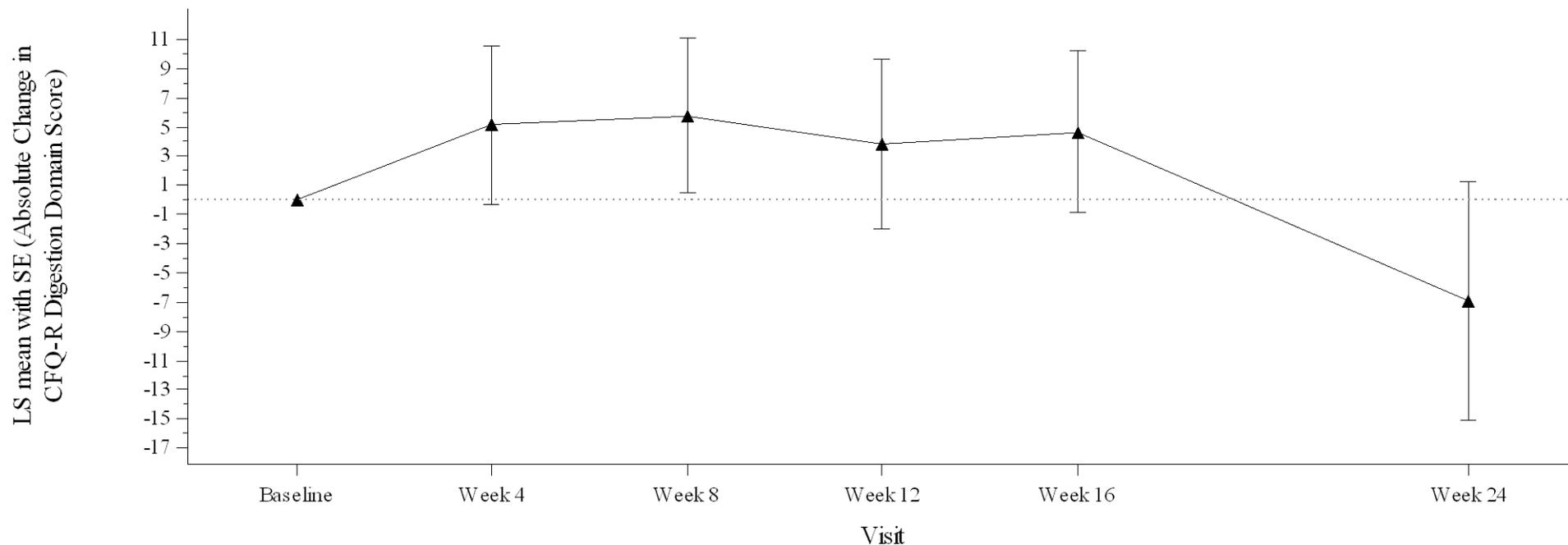
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Digestion

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



Number of patients
at each visit:

20

20

18

17

13

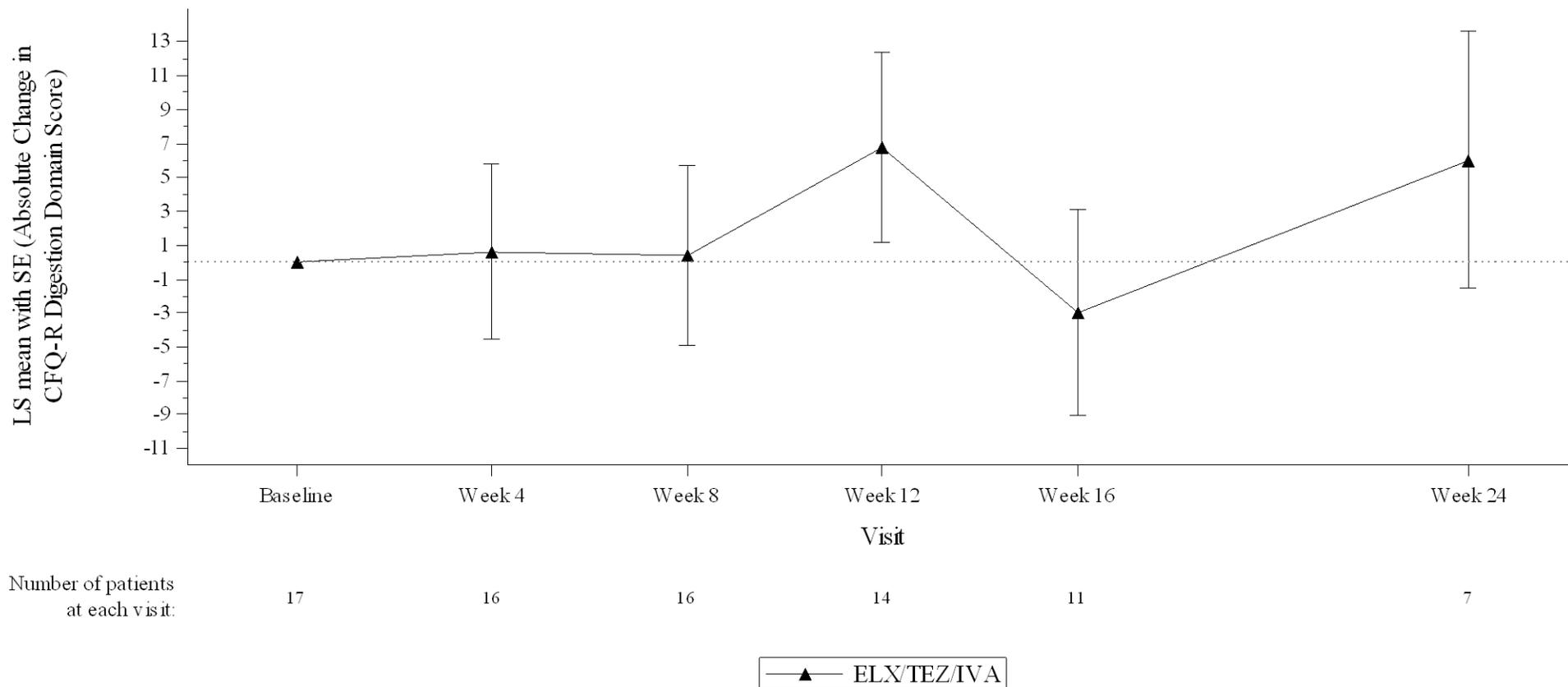
14

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

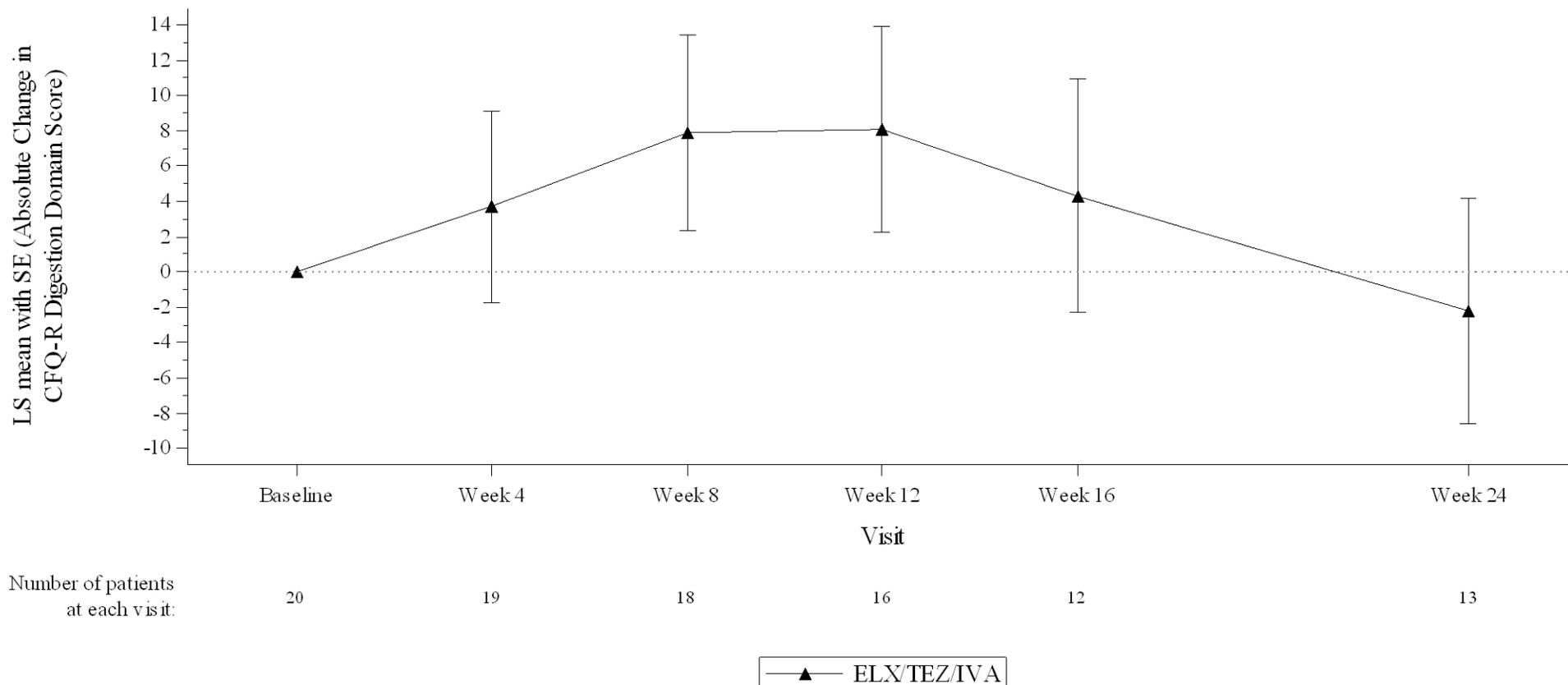
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

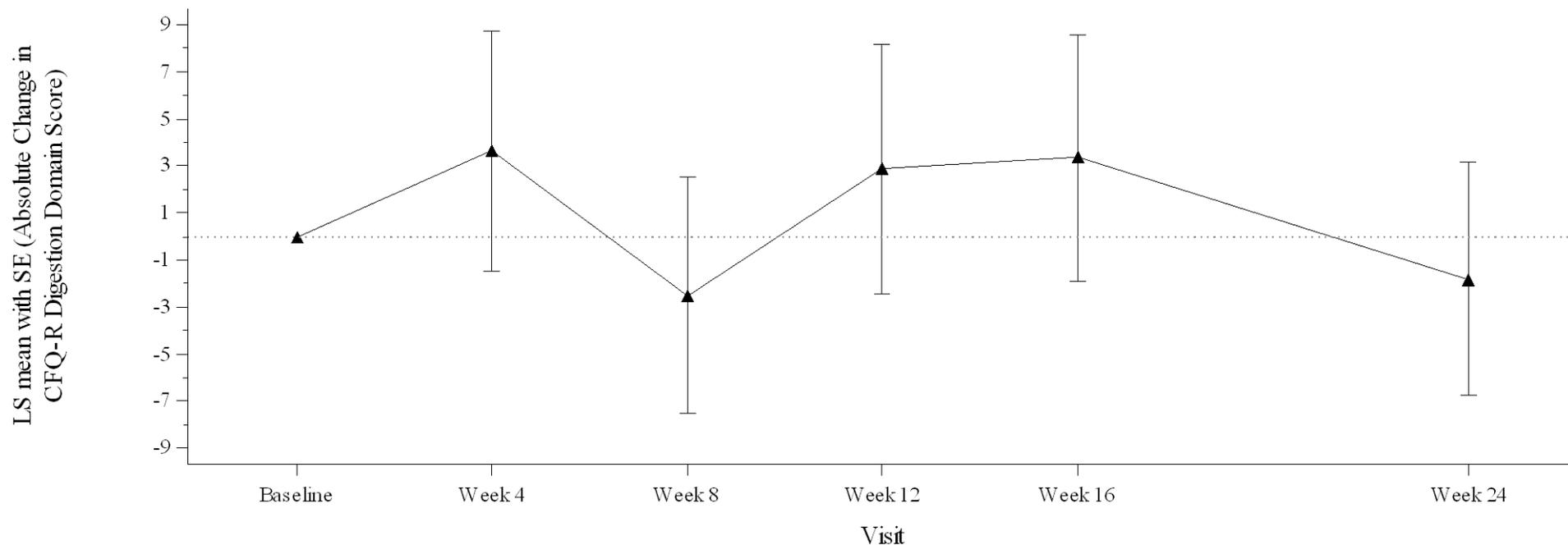
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at Baseline ≥ 30 kg



Number of patients
at each visit:

17

17

16

15

12

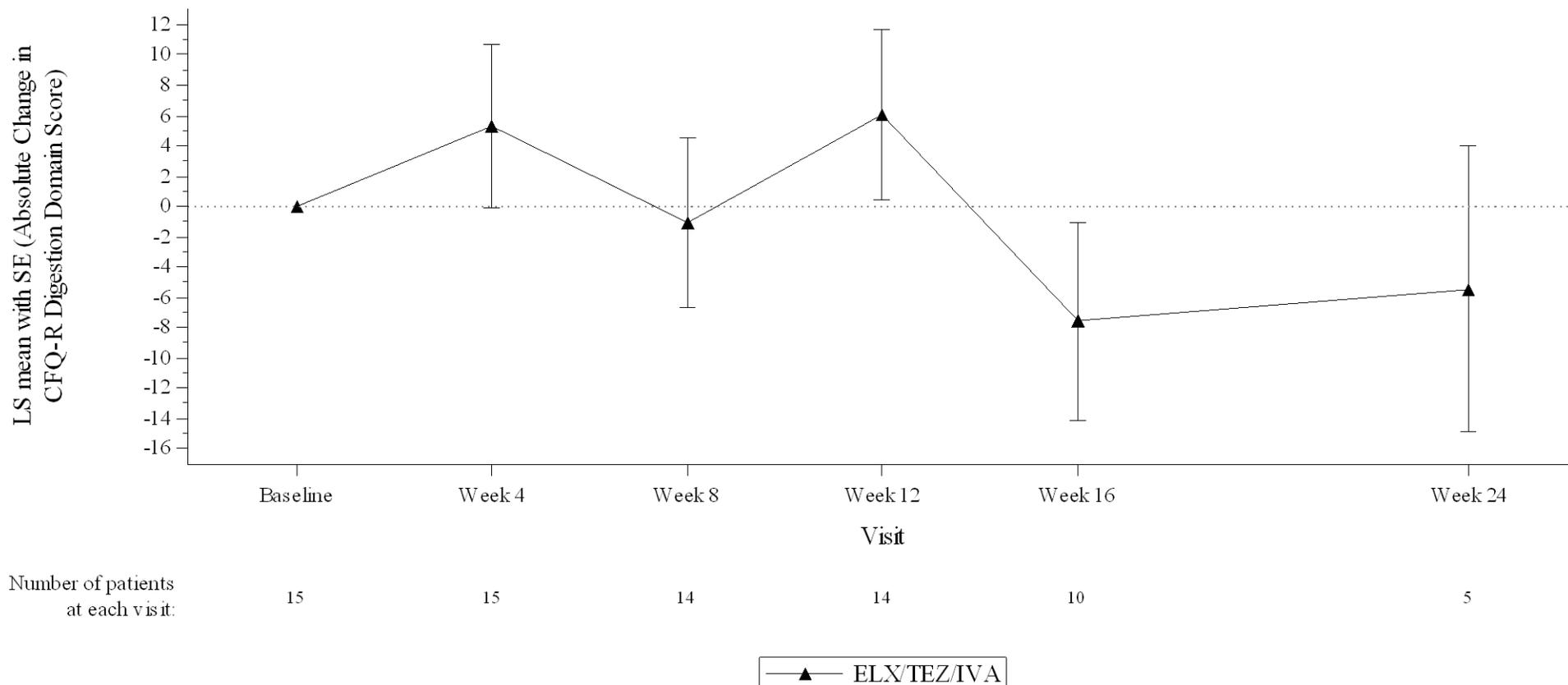
8

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

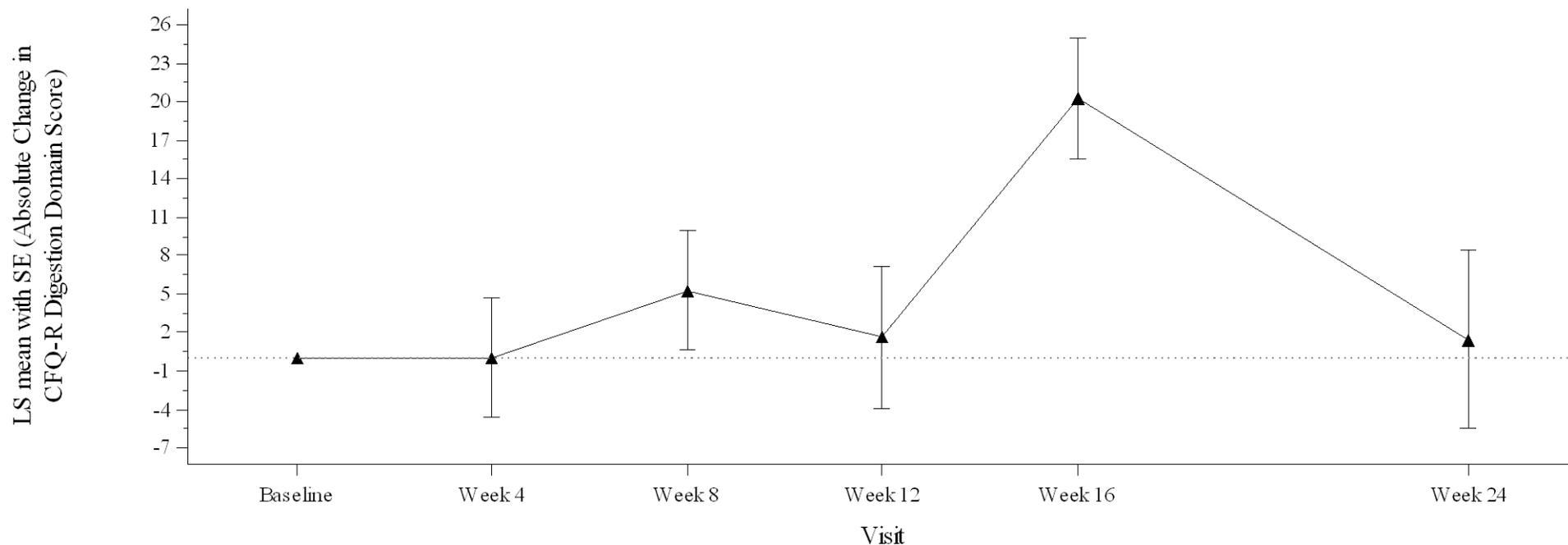
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female



Number of patients
at each visit:

22

21

20

17

14

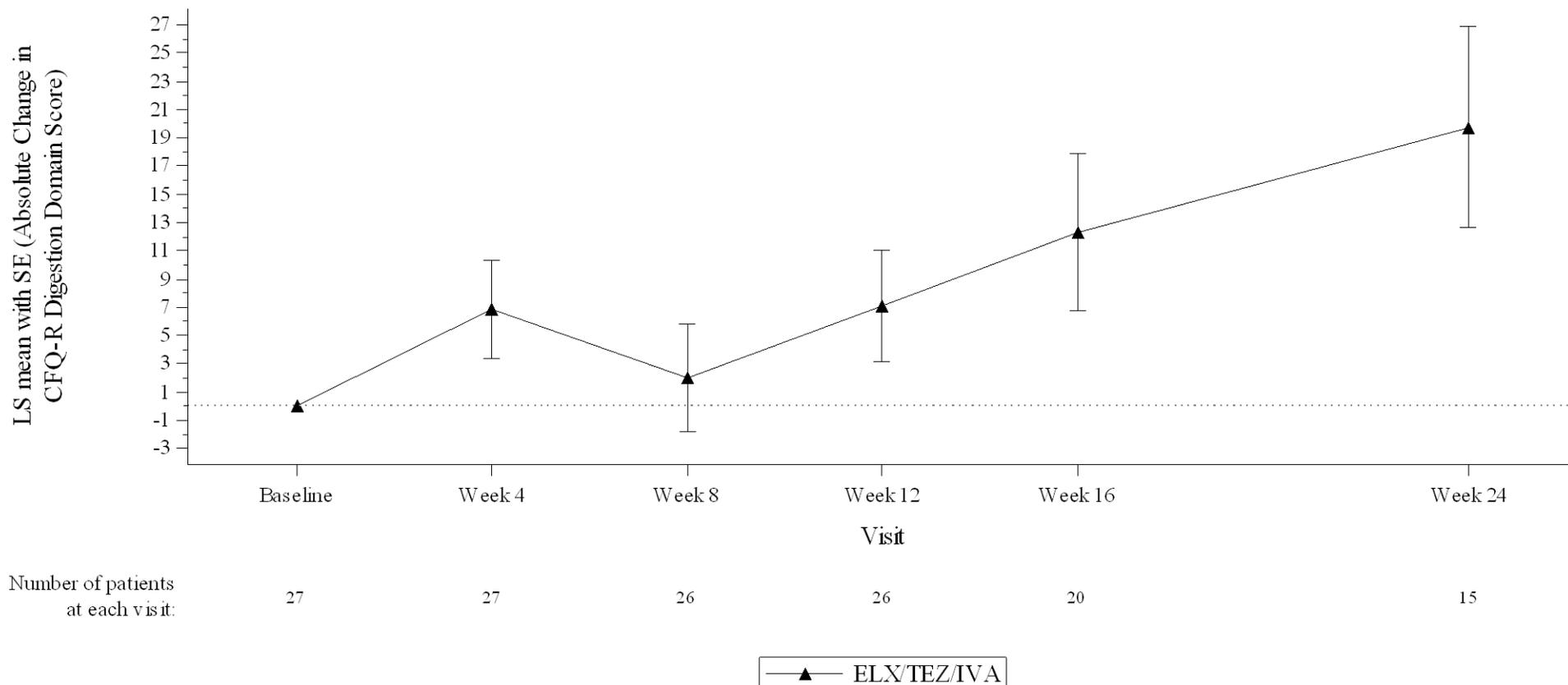
16

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

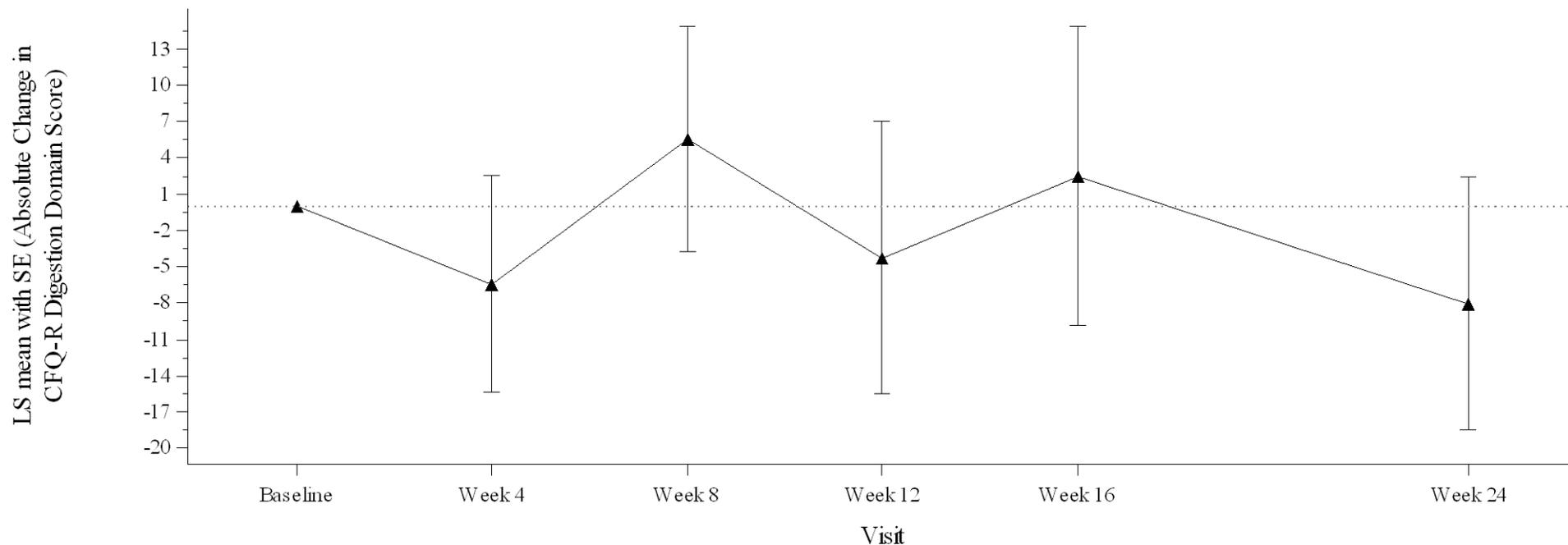
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = Europe (including Australia)



Number of patients
at each visit:

10

9

8

5

4

6

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

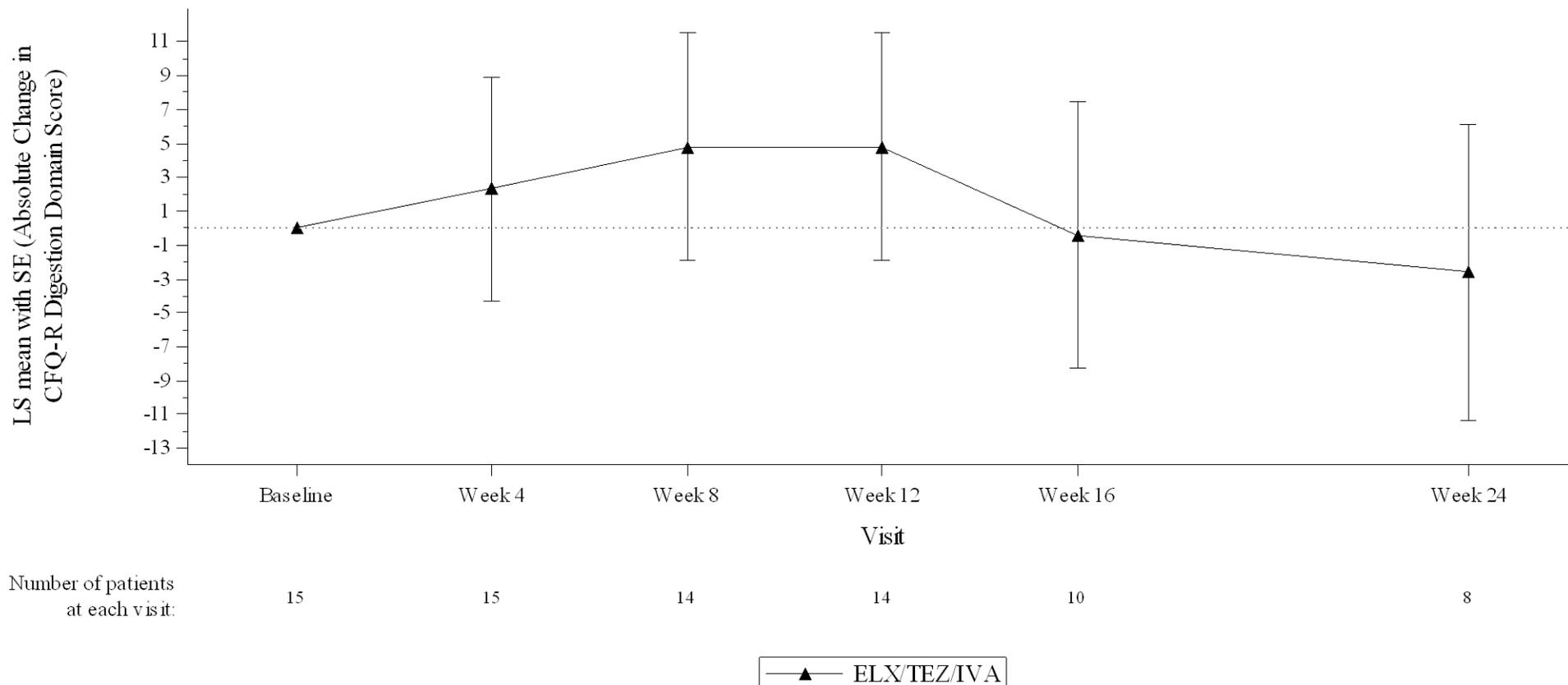
-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

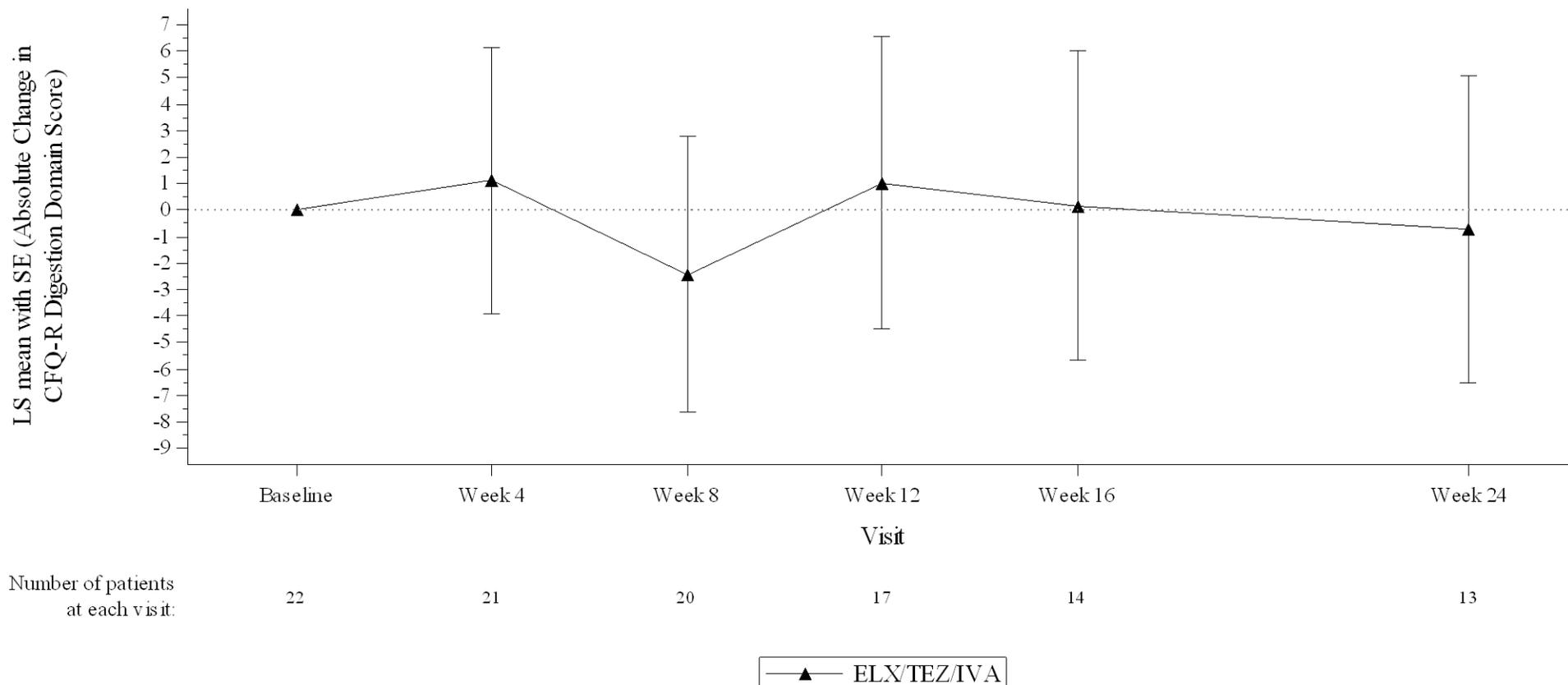
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

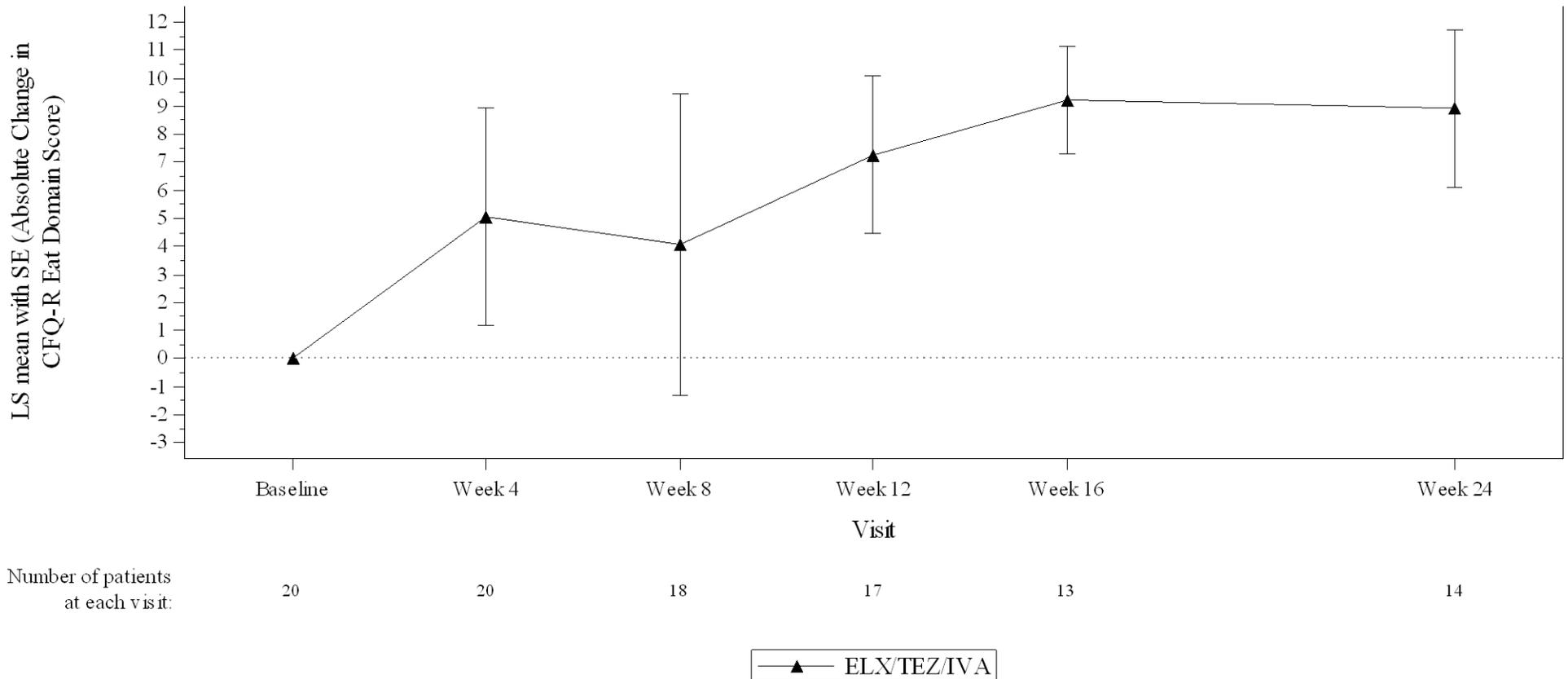
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

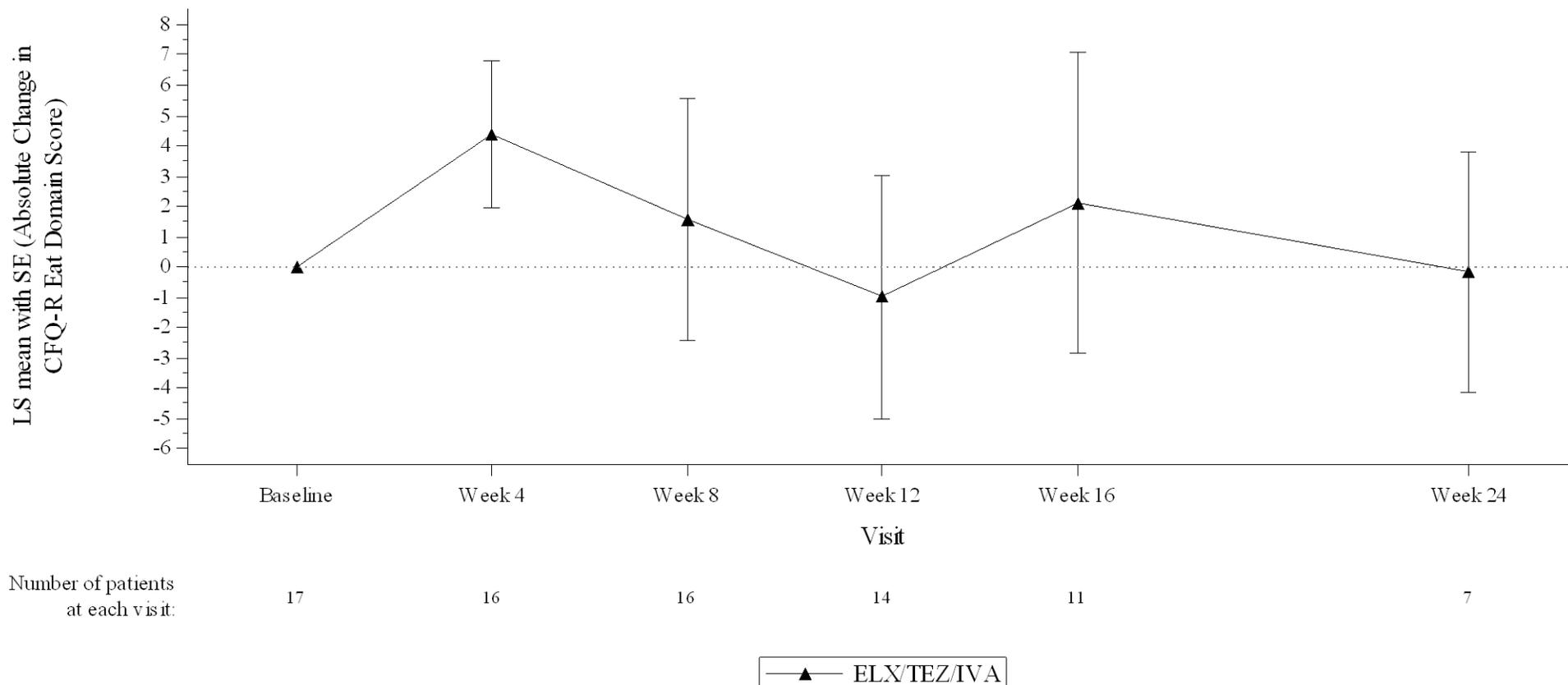
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

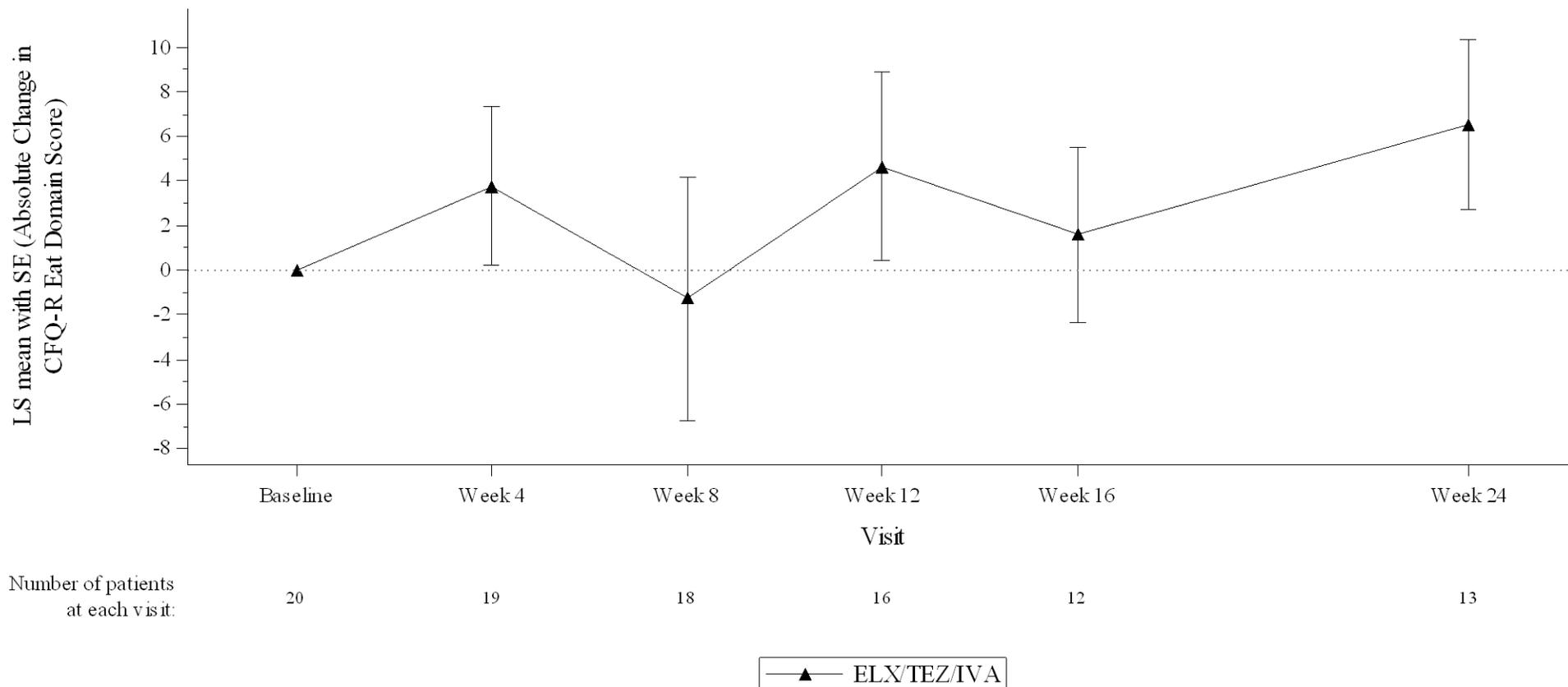
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

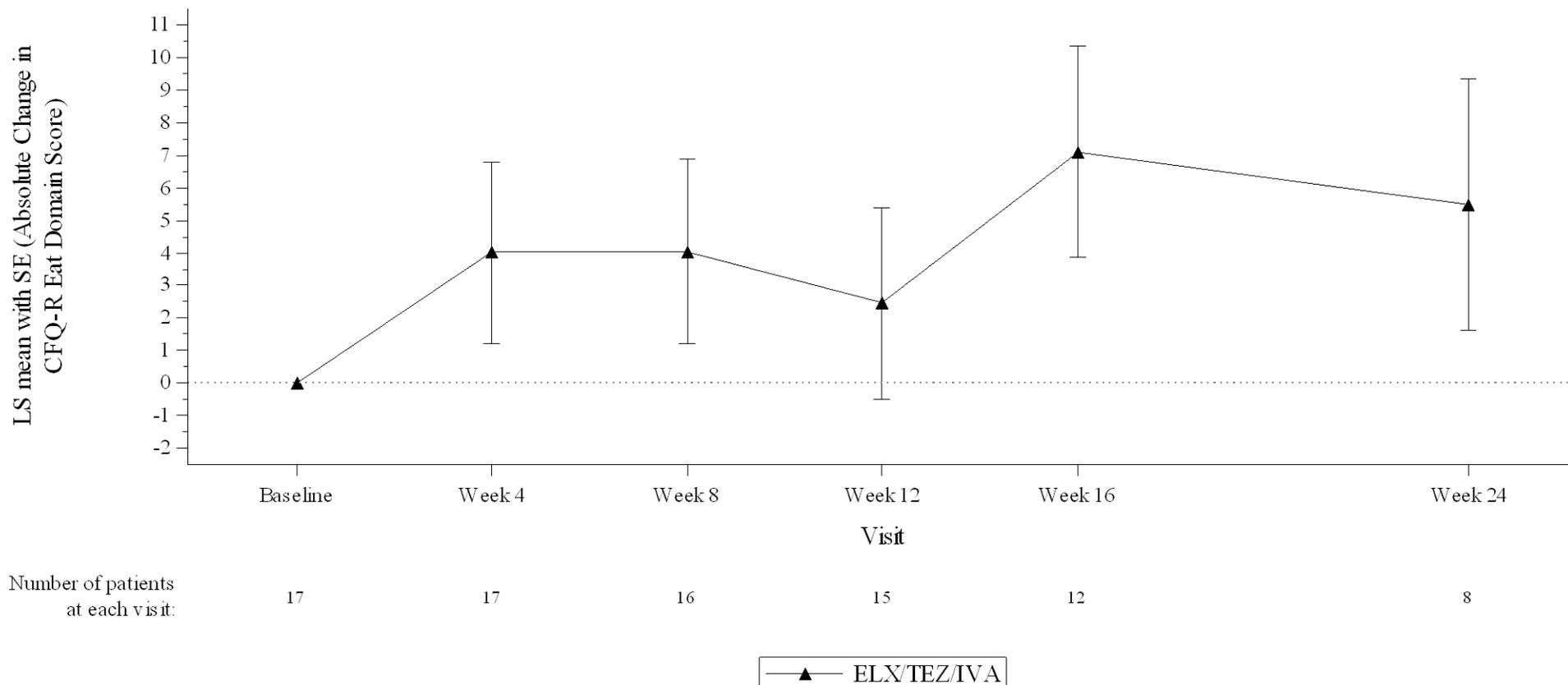
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at Baseline ≥ 30 kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

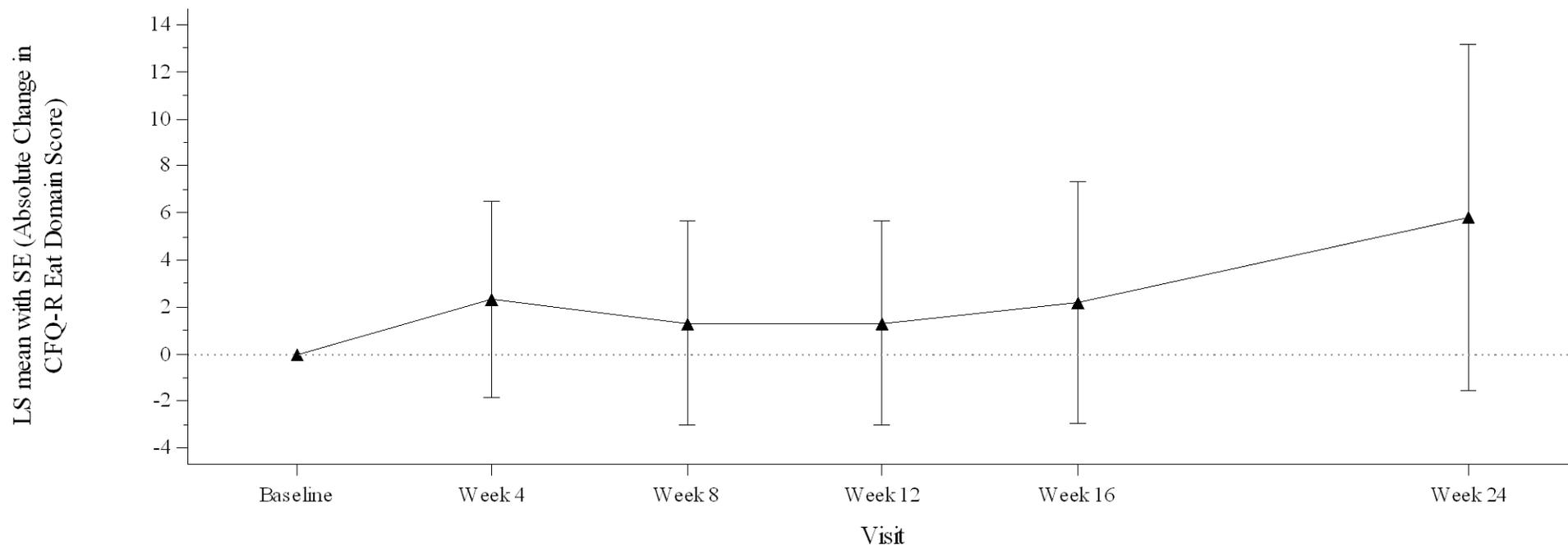
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Sex = Male



Number of patients
at each visit:

15

15

14

14

10

5

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

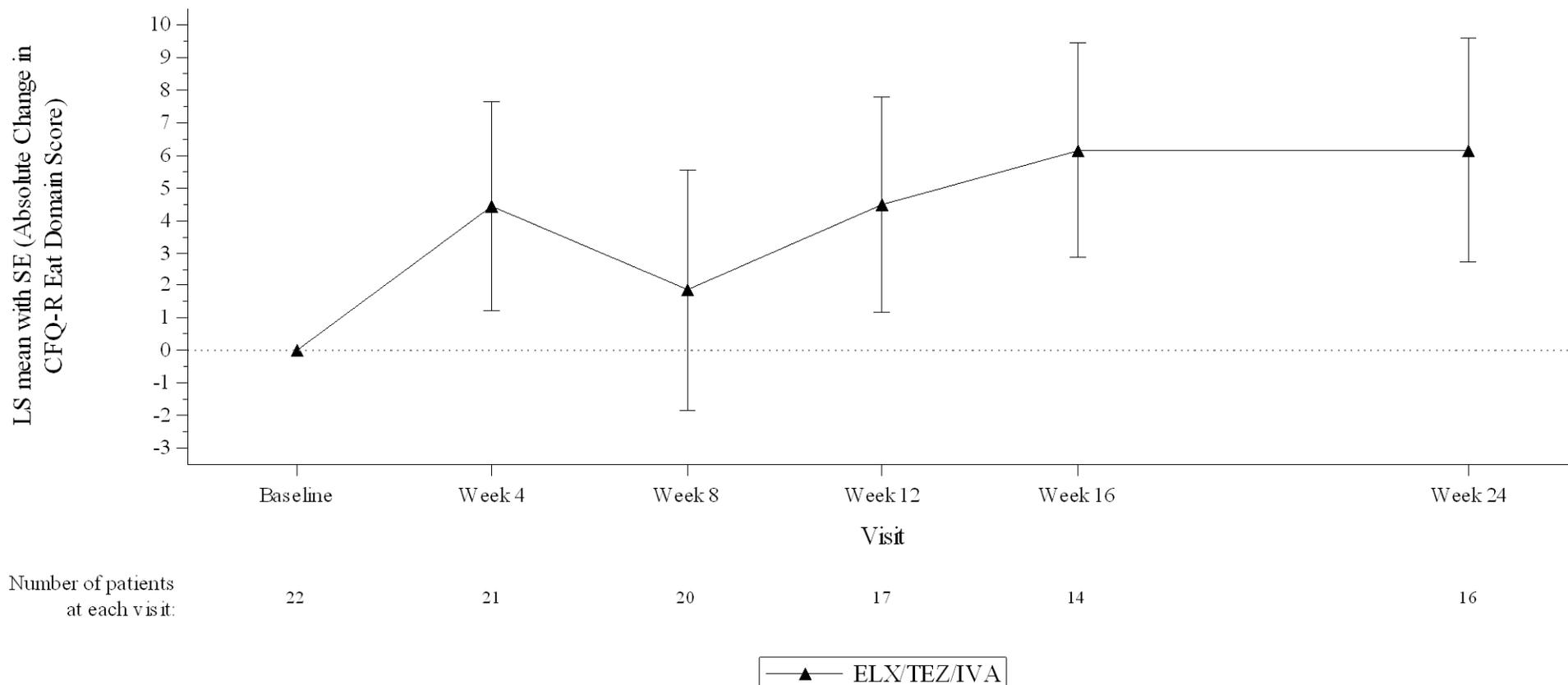
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

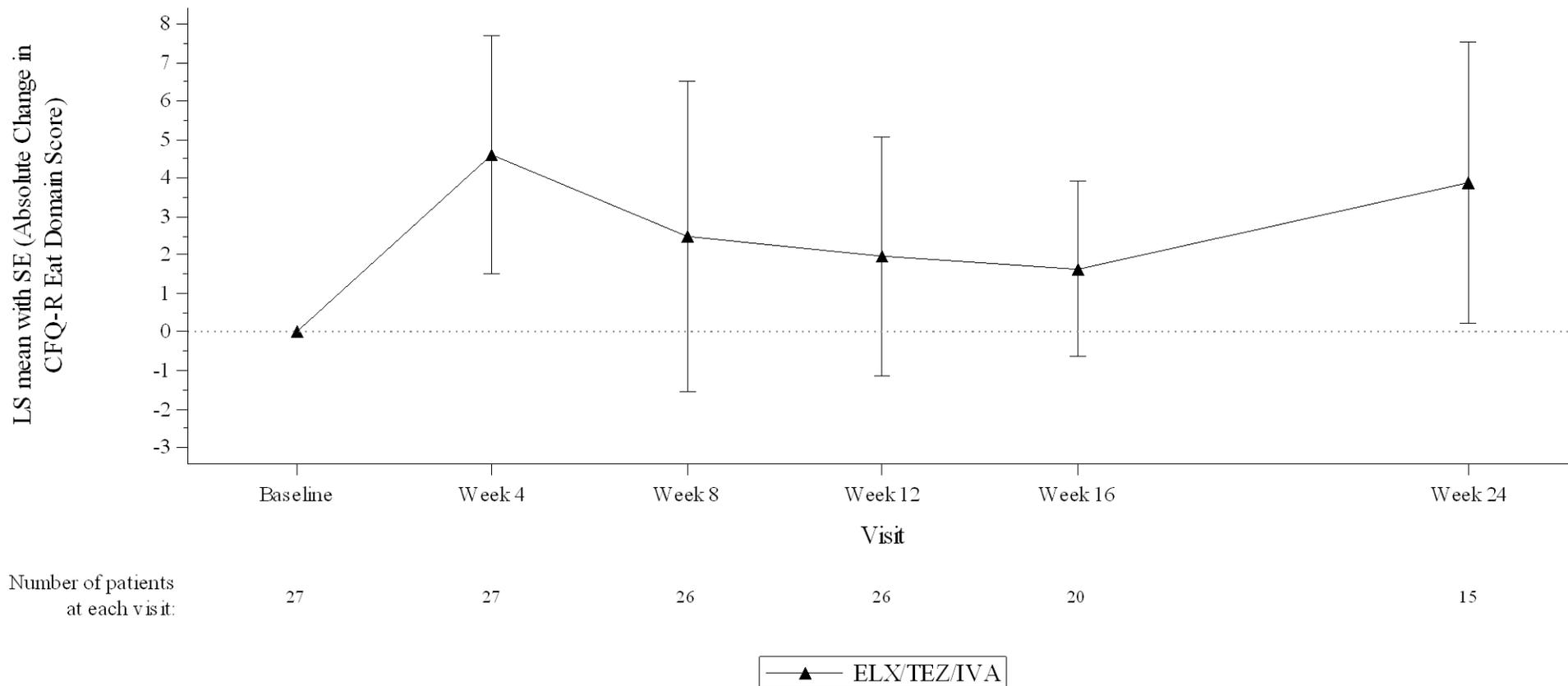
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

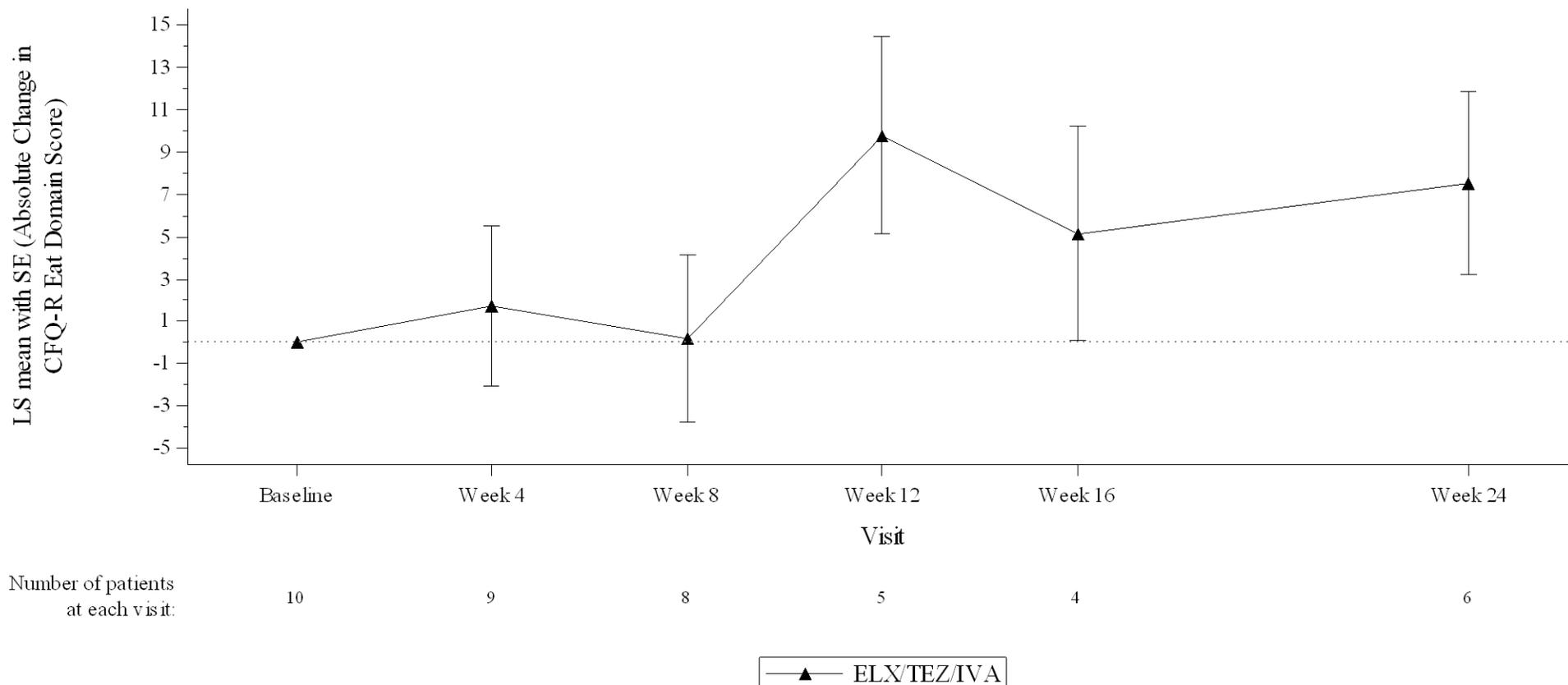
Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

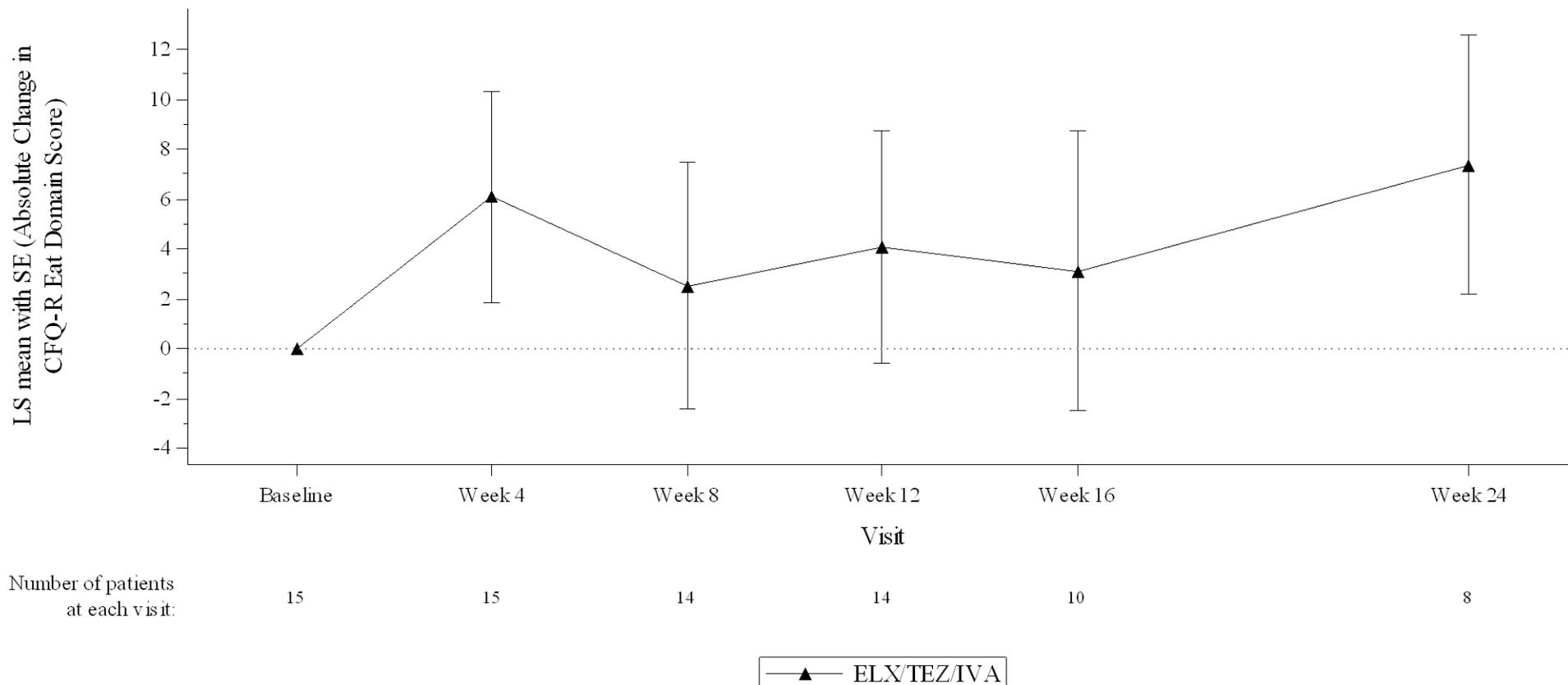
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

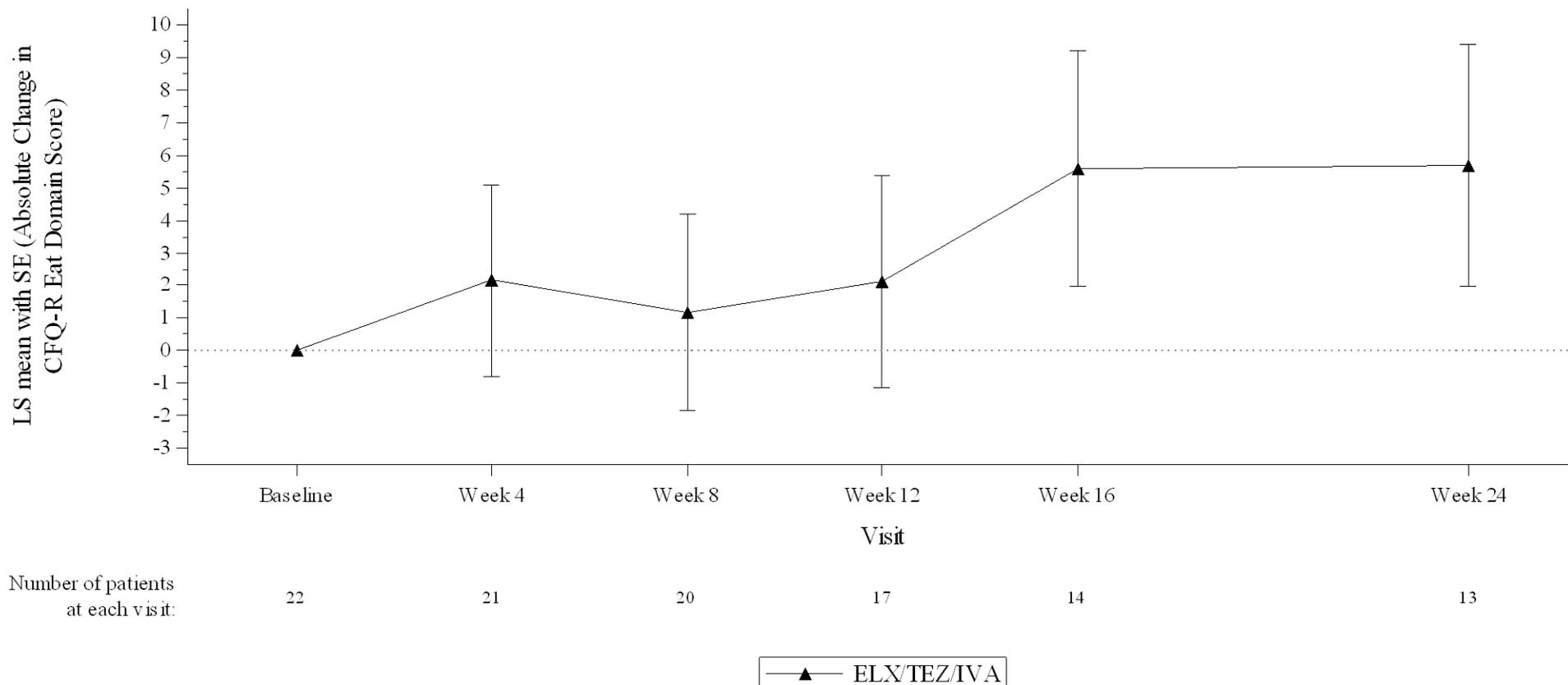
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

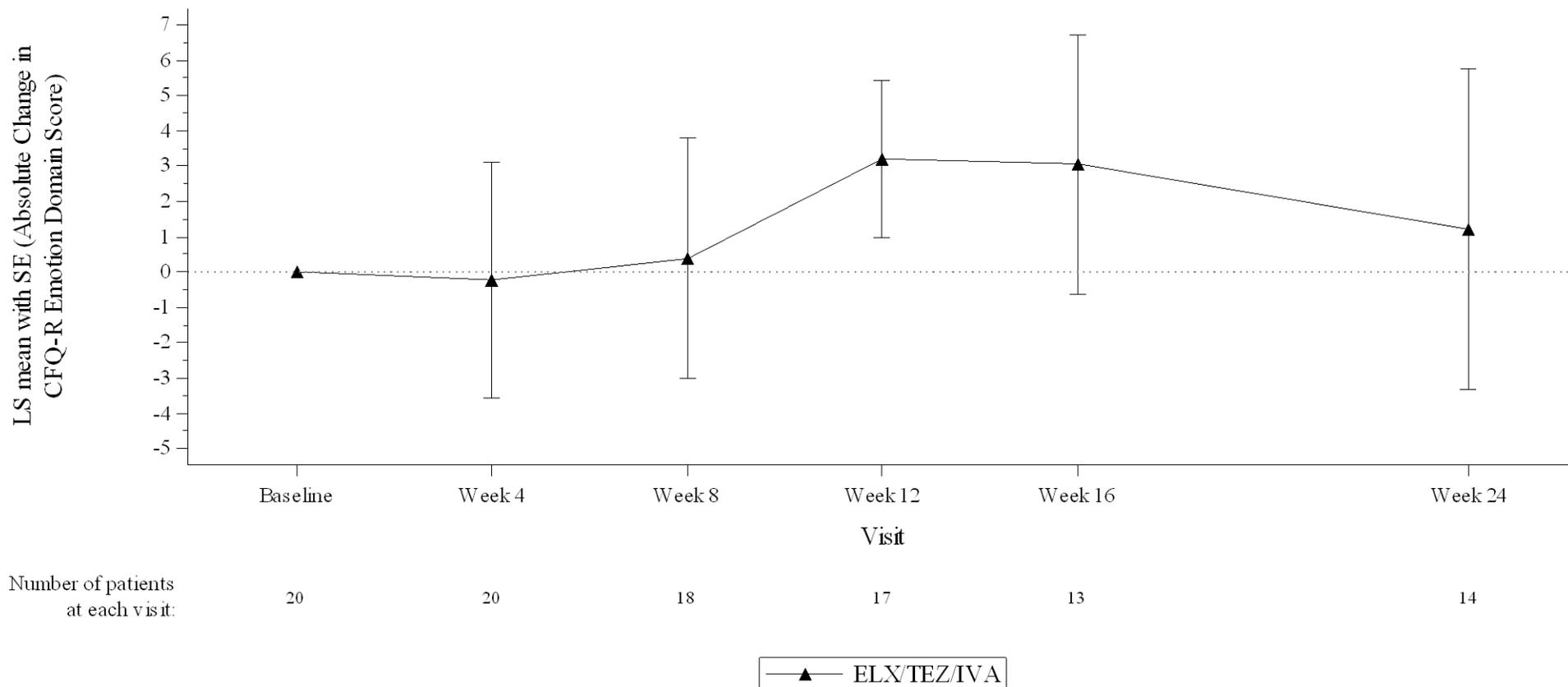
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

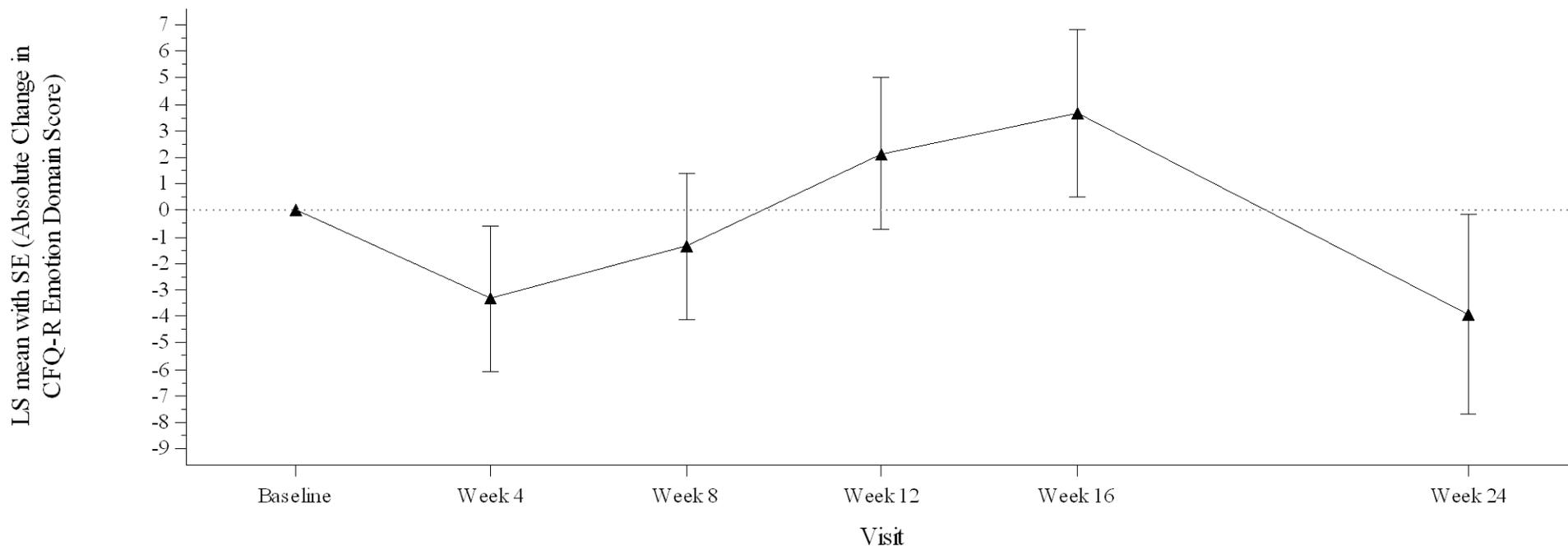
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



Number of patients
at each visit:

17

16

16

14

11

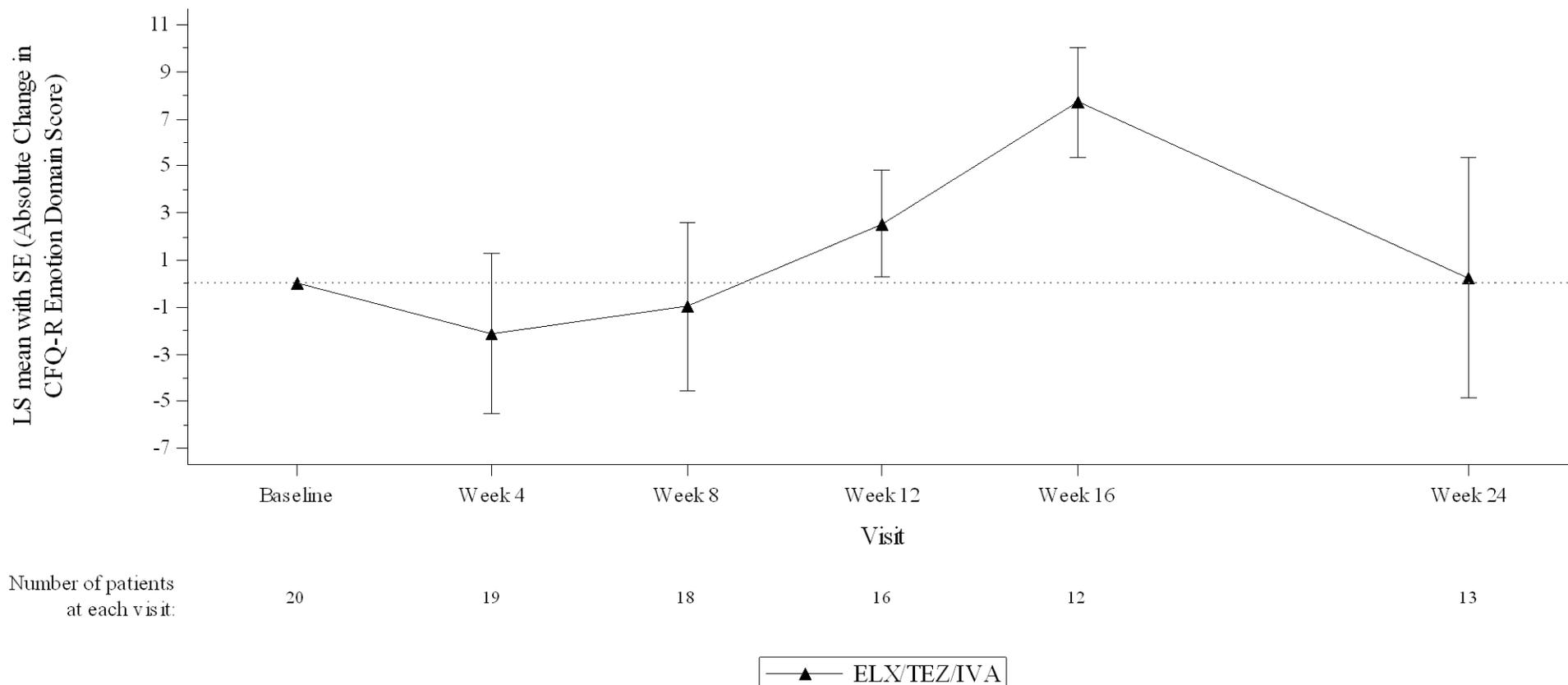
7

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

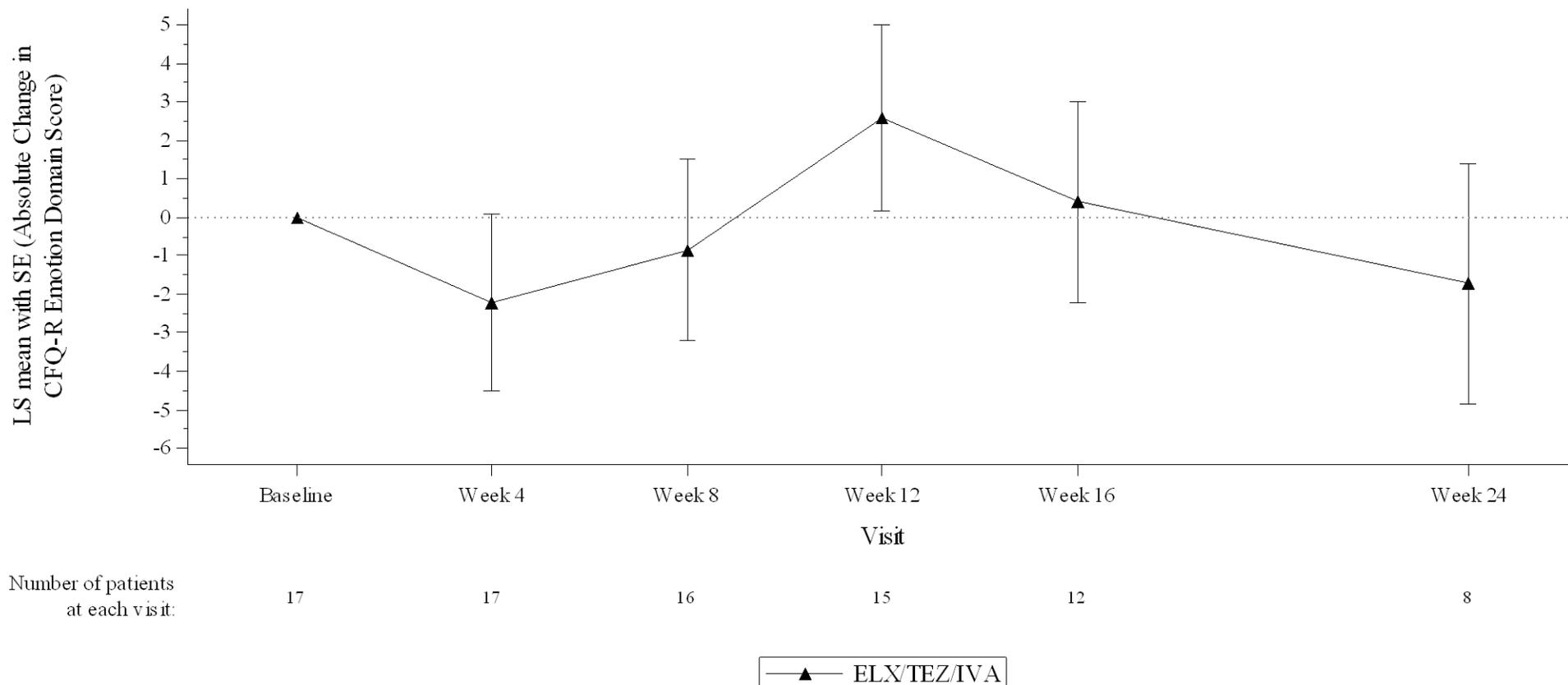
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

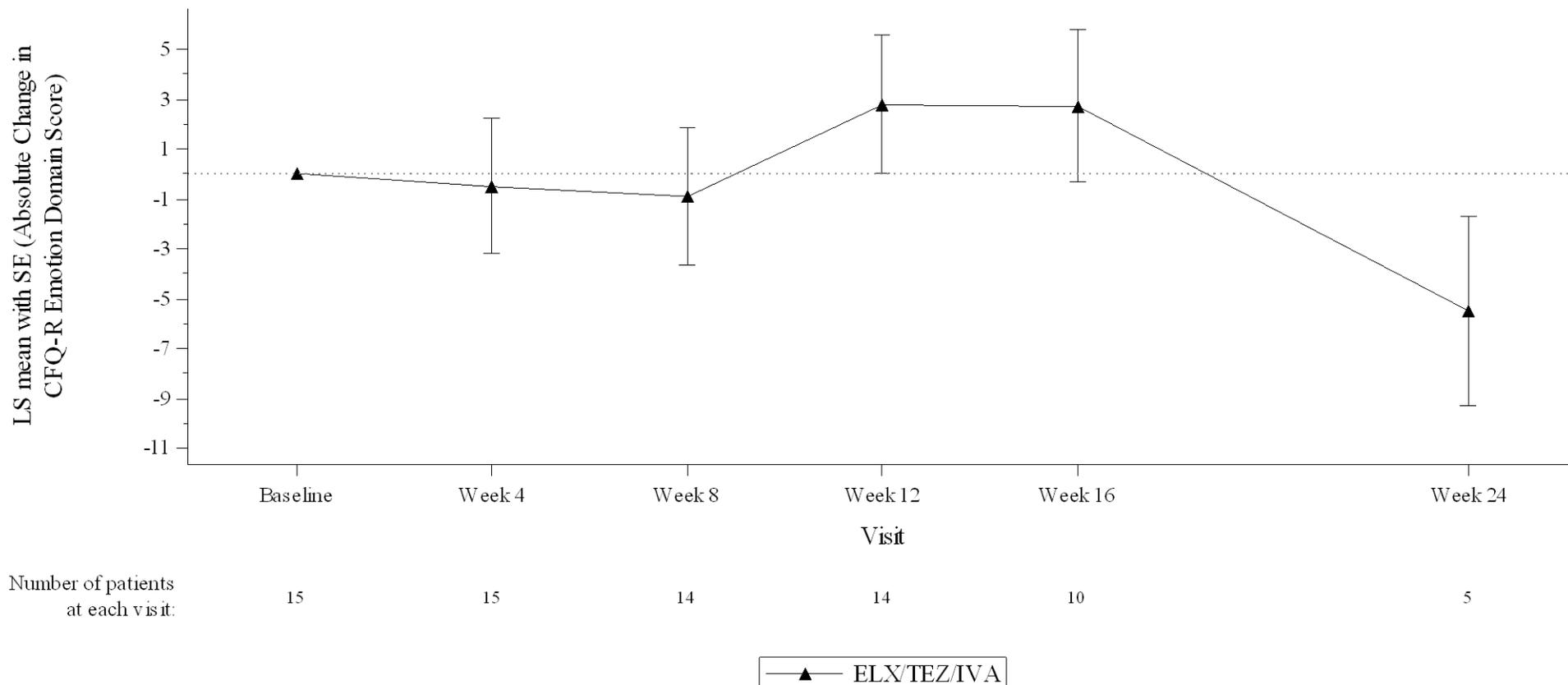
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at Baseline ≥ 30 kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

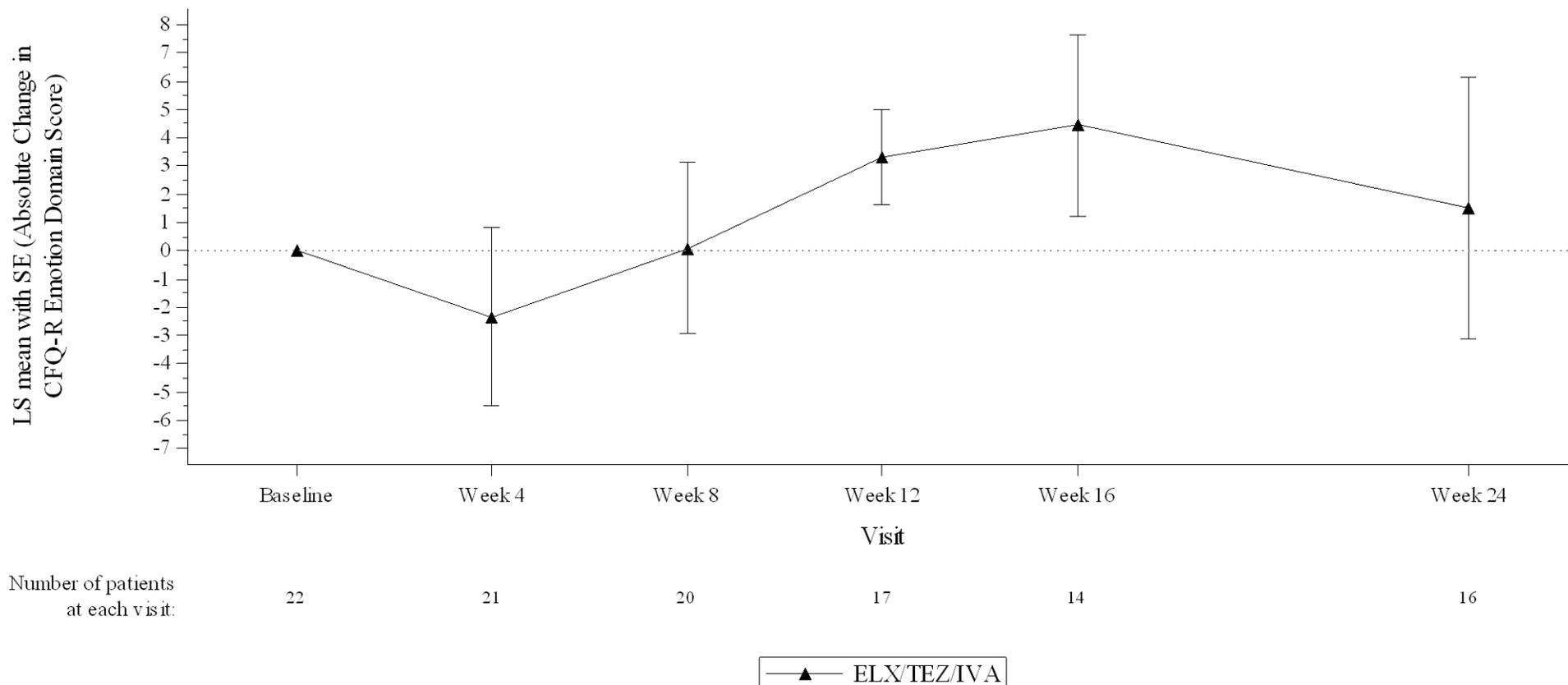
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

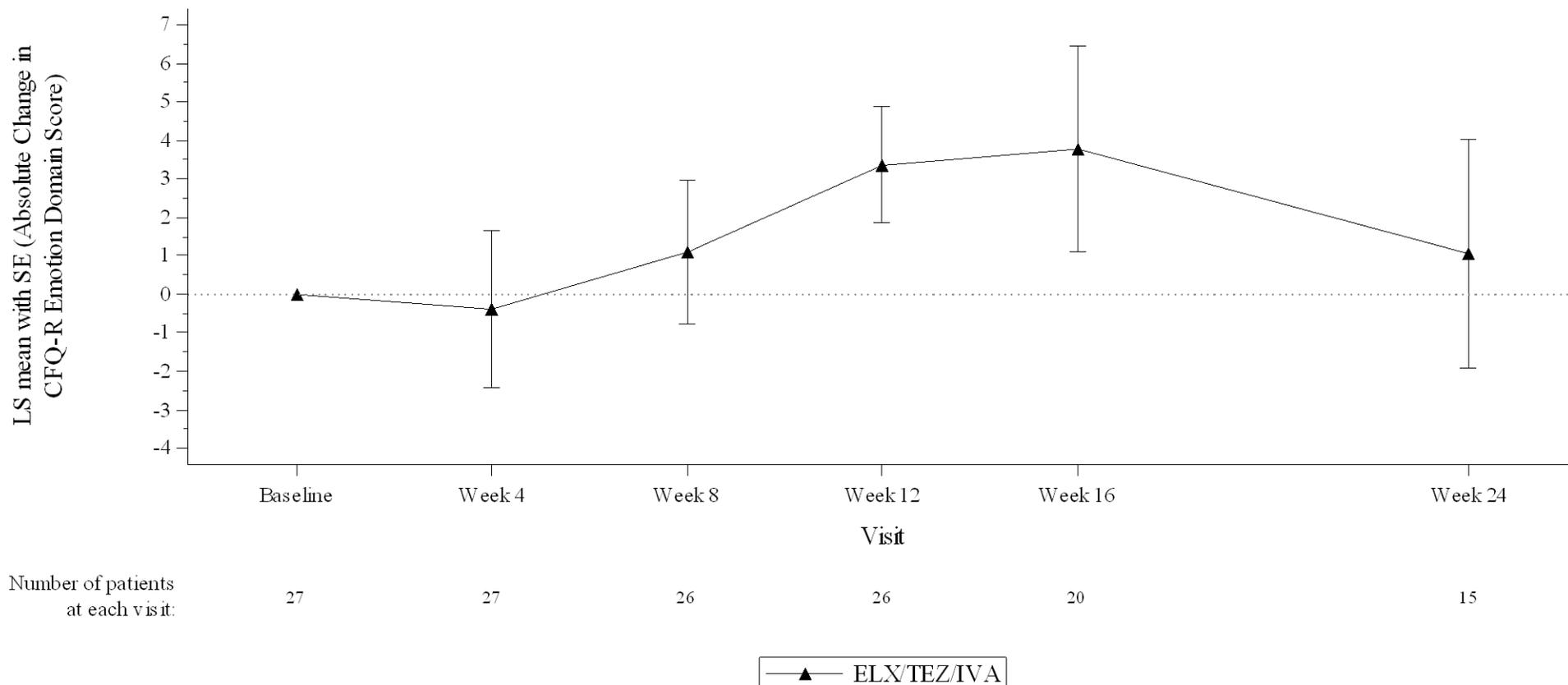
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

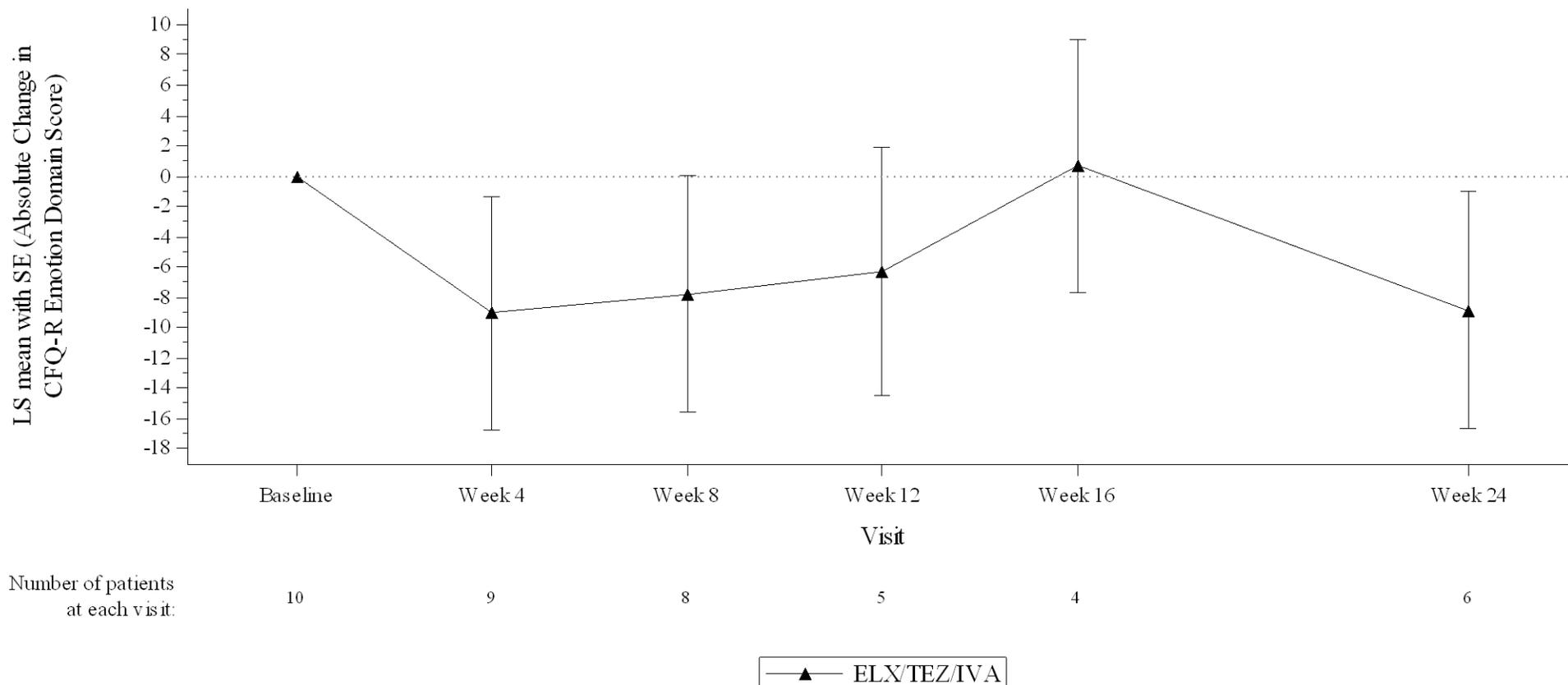
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

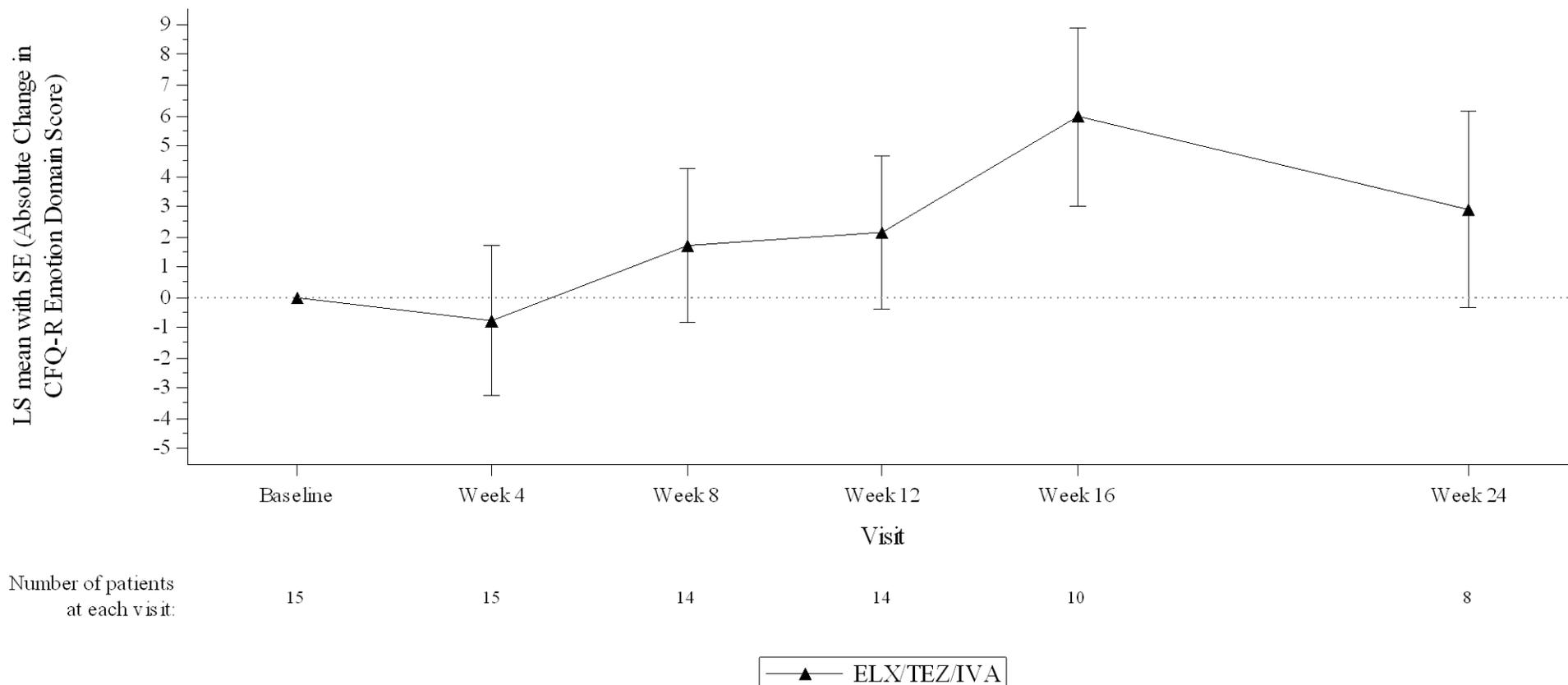
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

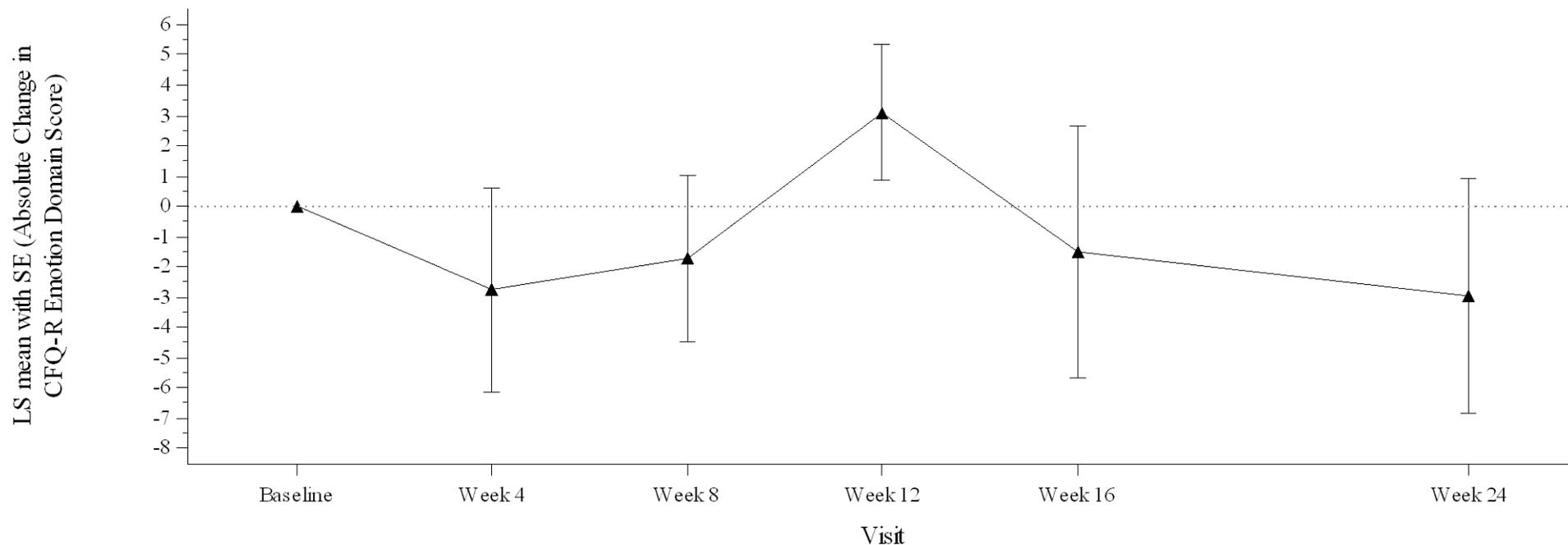
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



Number of patients
at each visit:

22

21

20

17

14

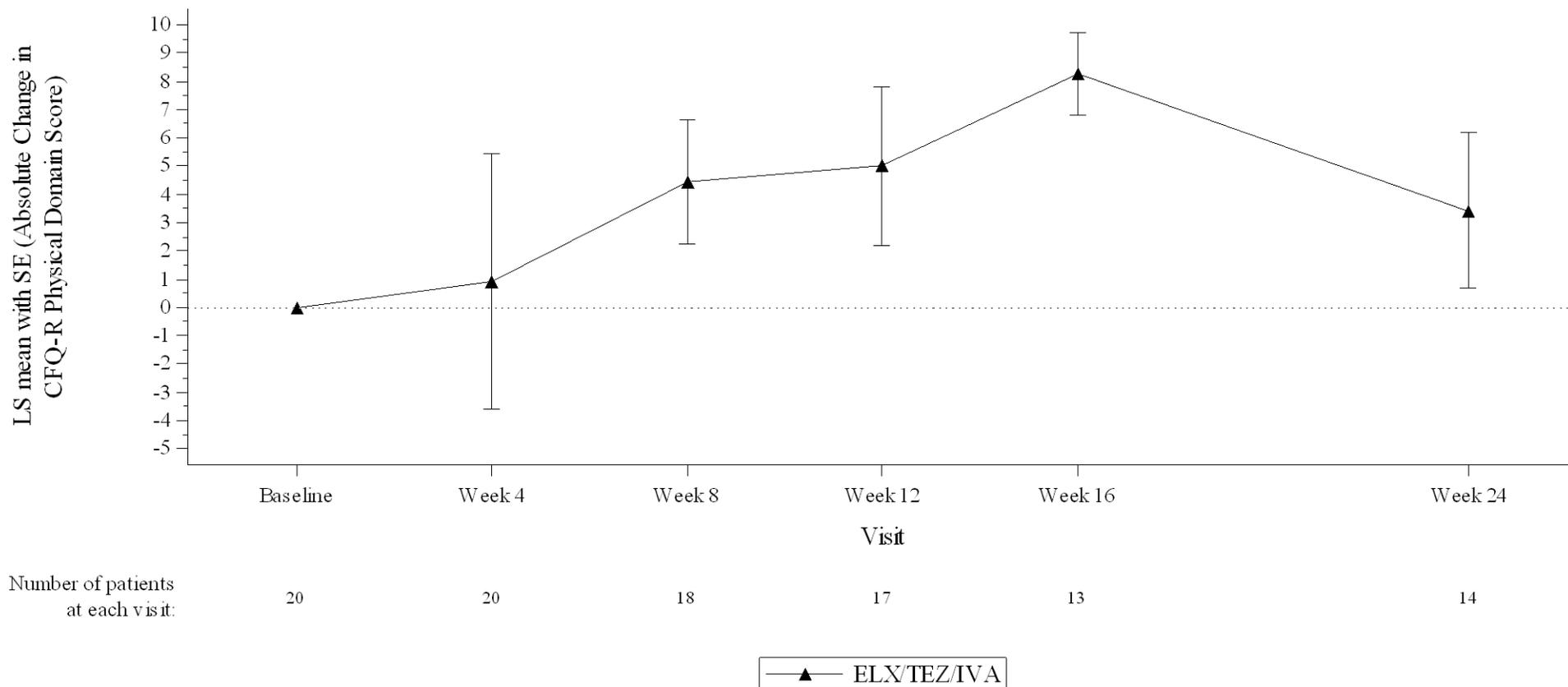
13

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

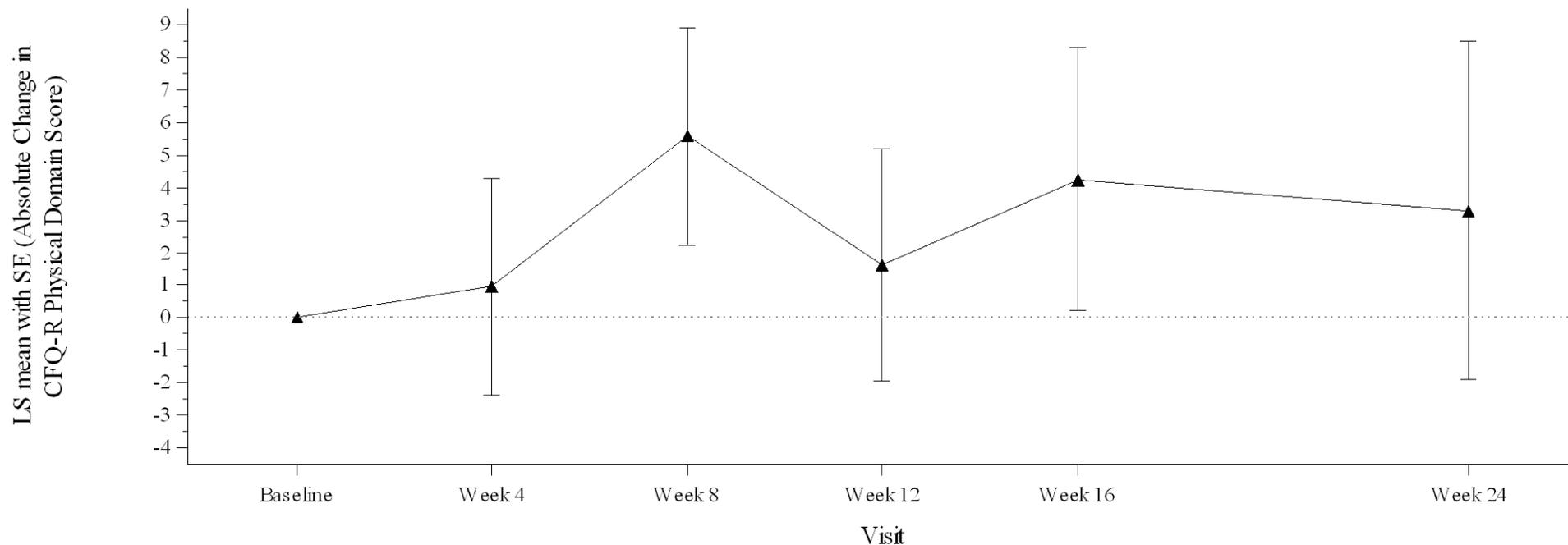
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



Number of patients
at each visit:

17

16

16

14

11

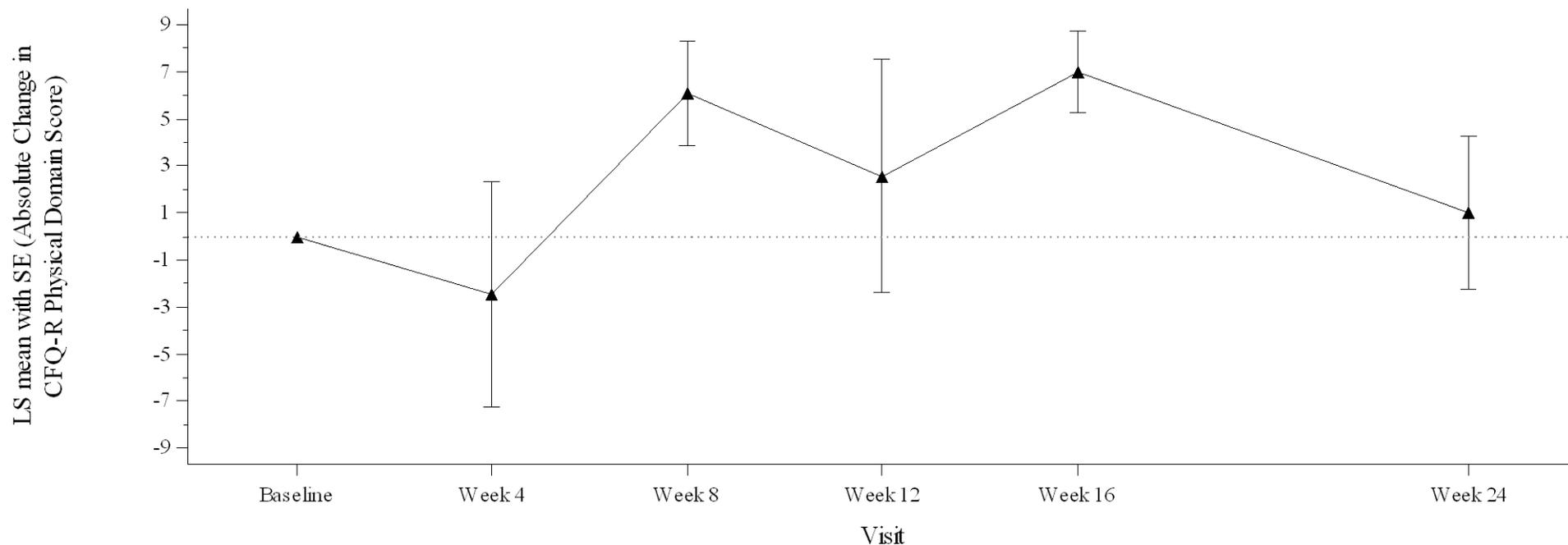
7

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at Baseline <30kg



Number of patients
at each visit:

20

19

18

16

12

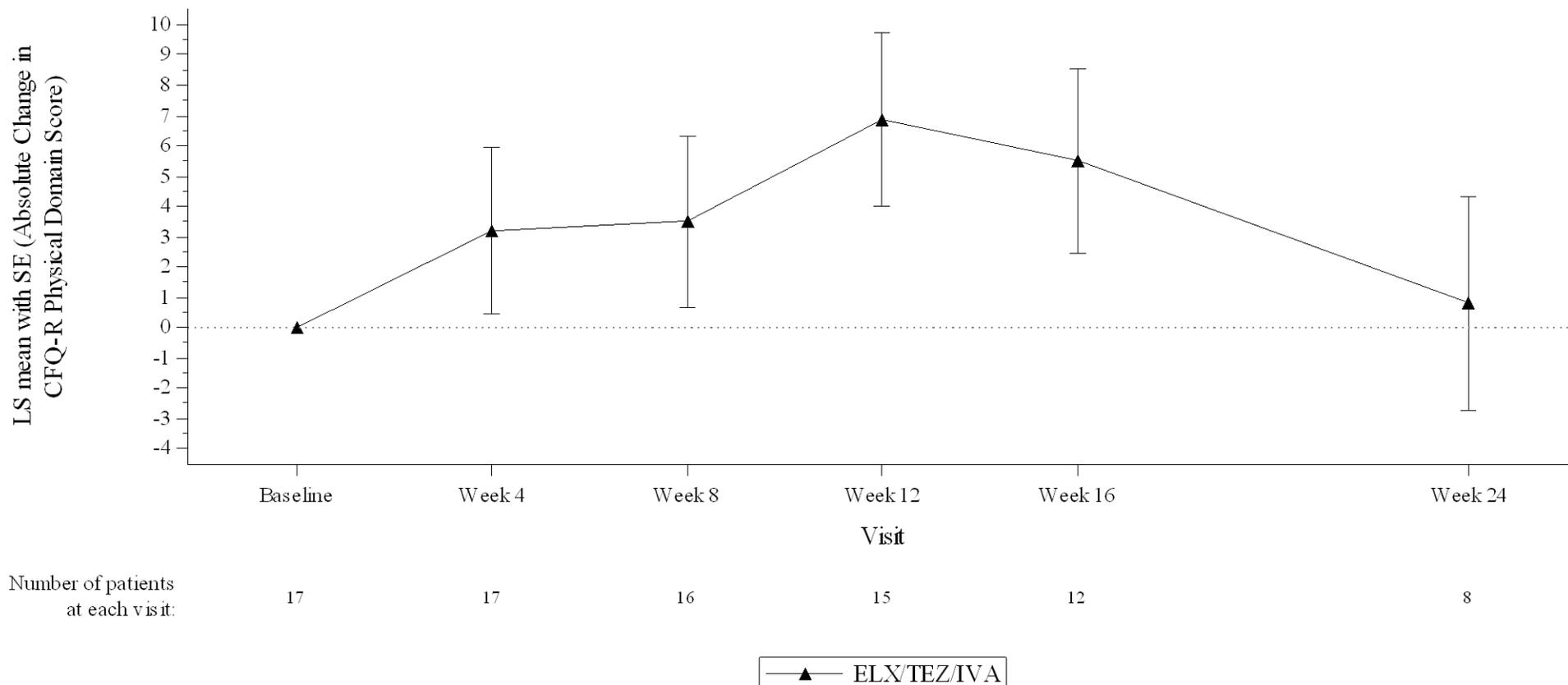
13

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at Baseline ≥ 30 kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

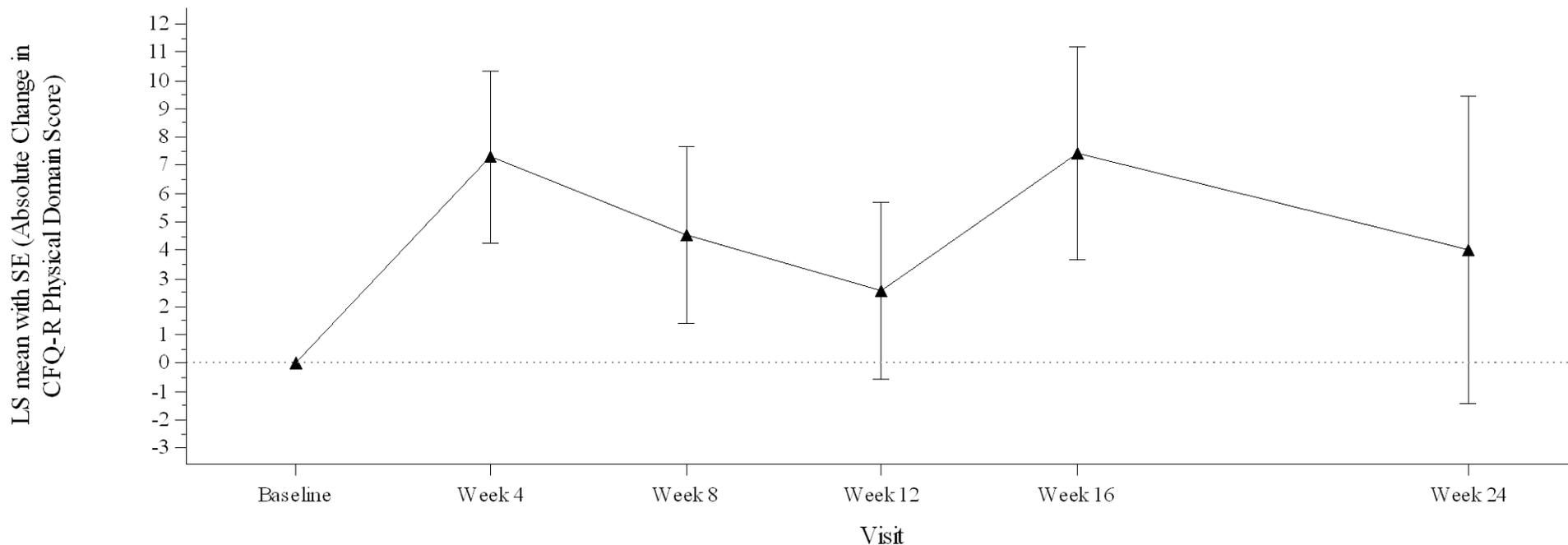
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Sex = Male



Number of patients
at each visit:

15

15

14

14

10

5

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

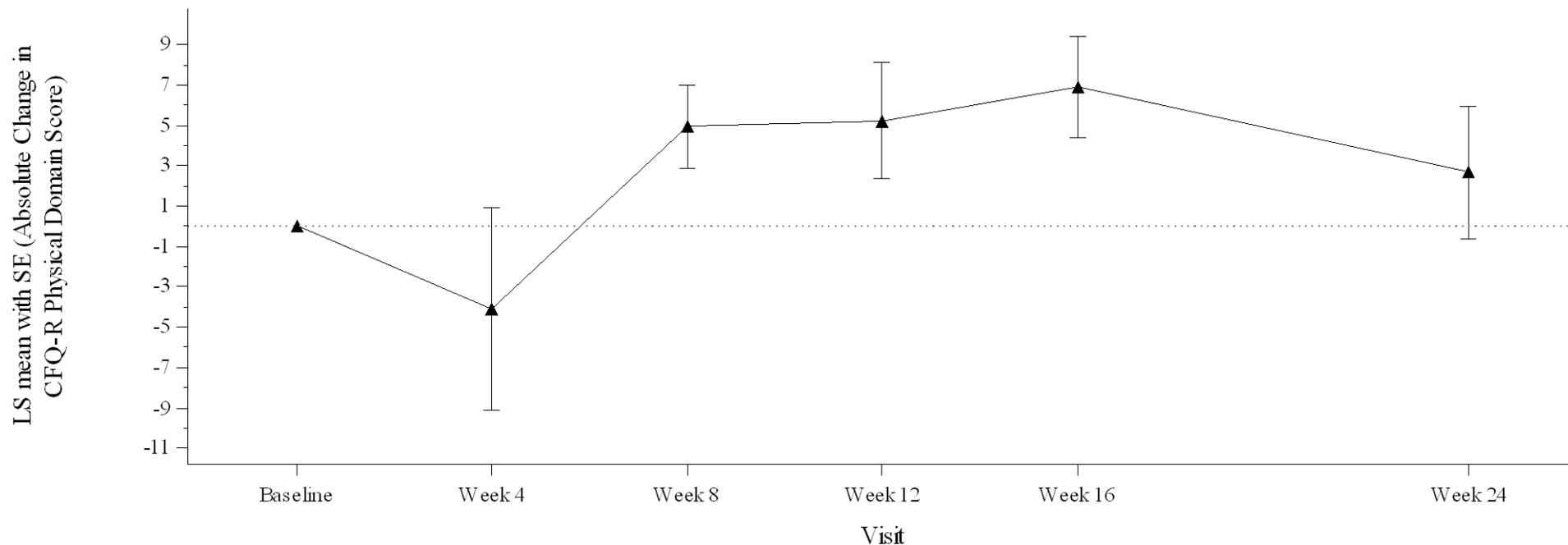
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Sex = Female



Number of patients
at each visit:

22

21

20

17

14

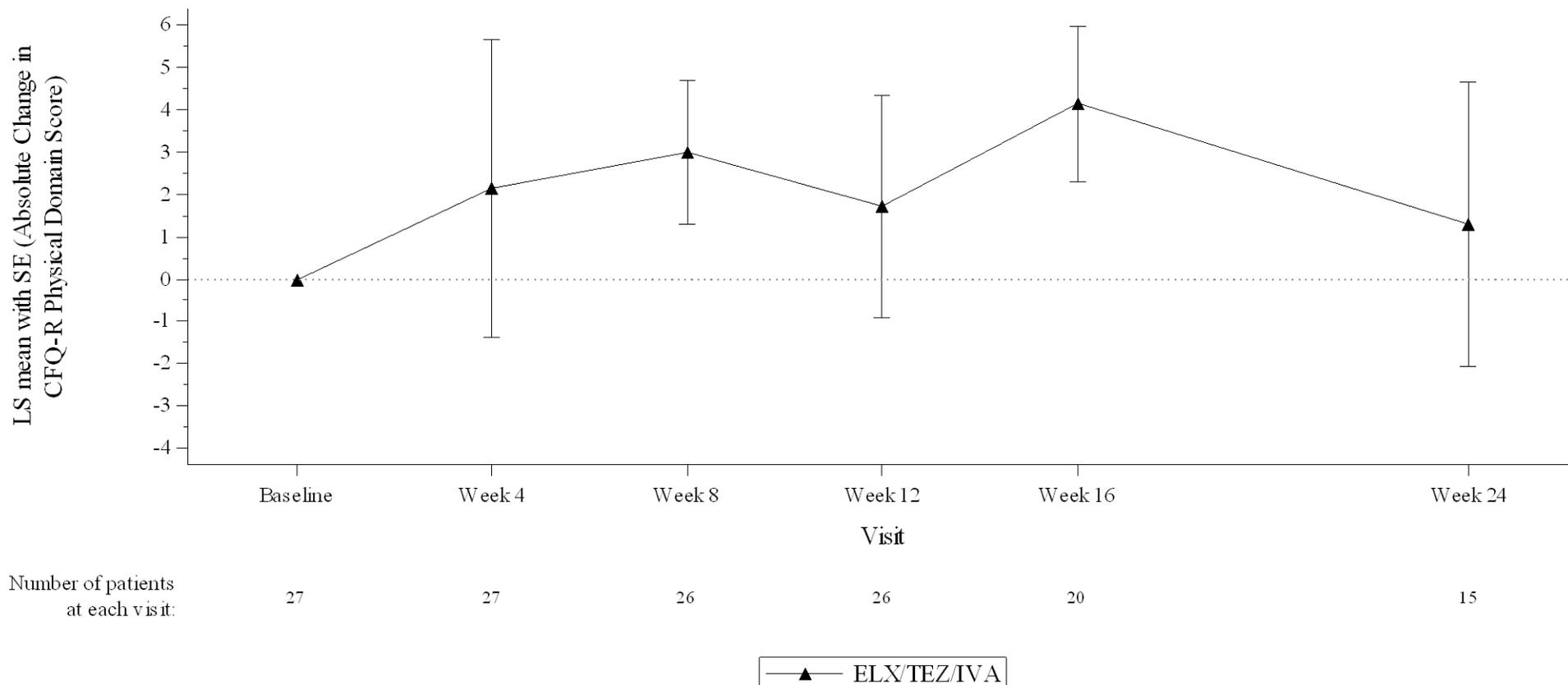
16

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

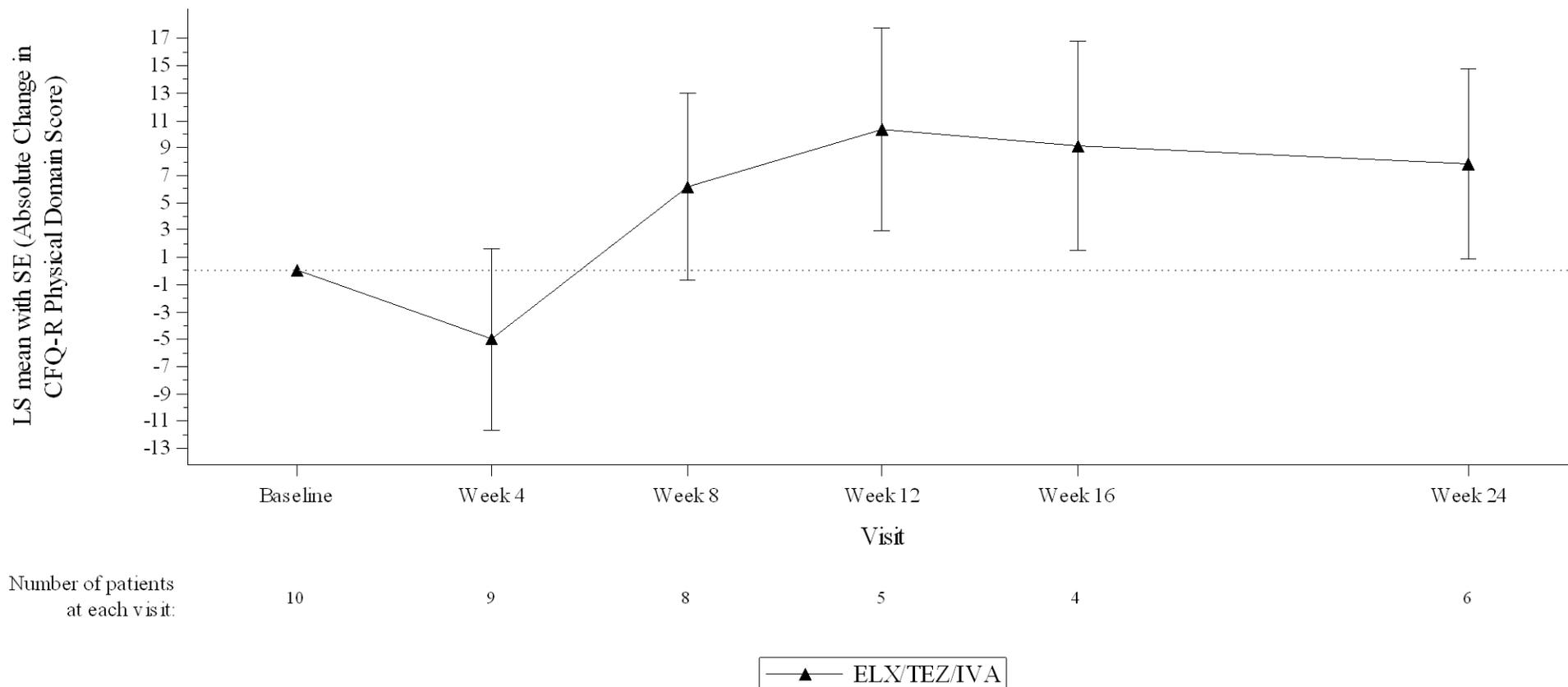
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

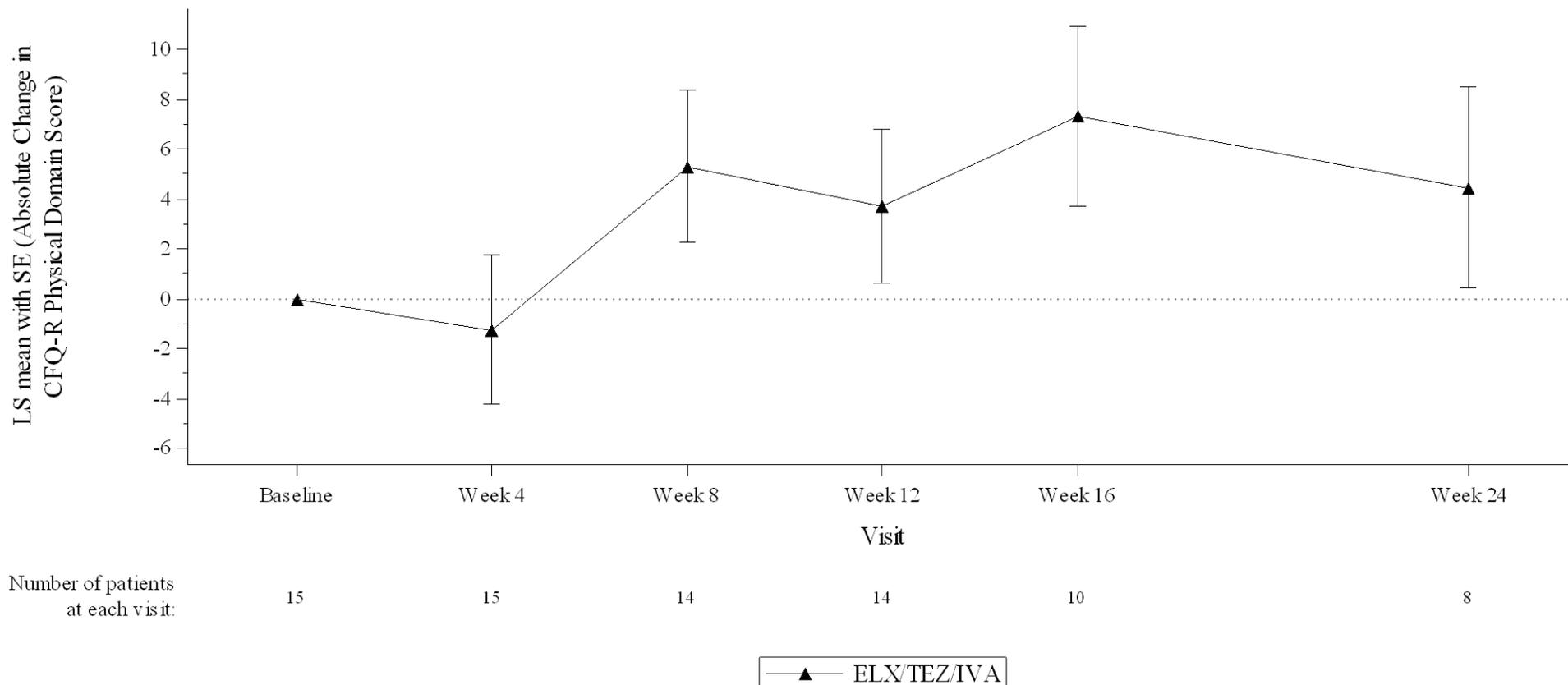
-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

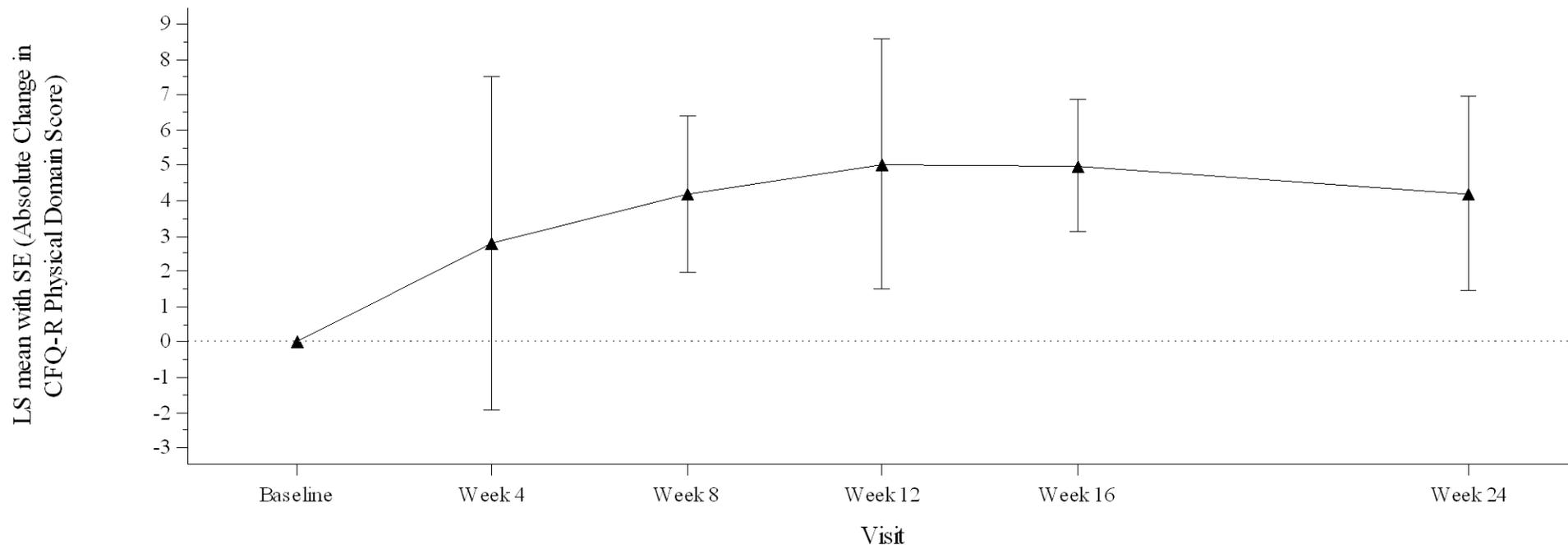
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



Number of patients
at each visit:

22

21

20

17

14

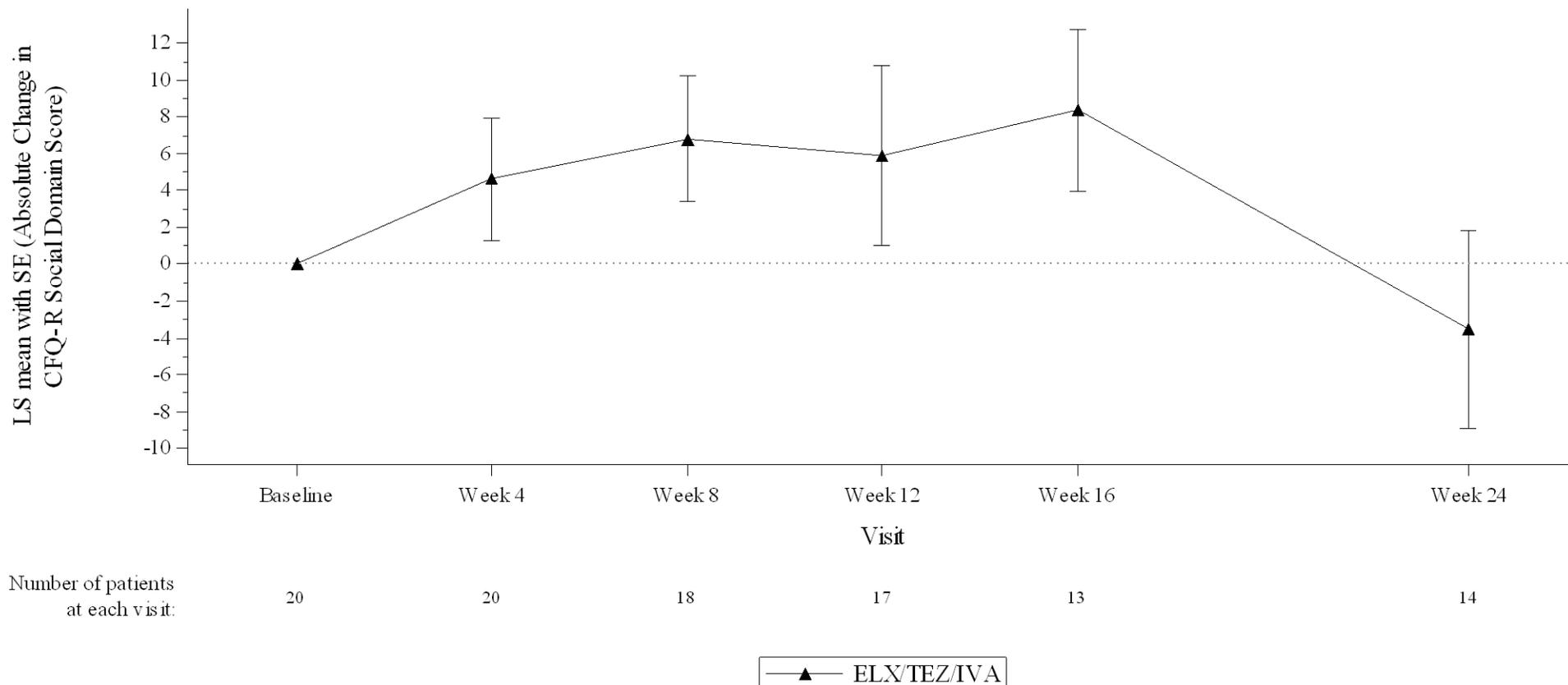
13

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

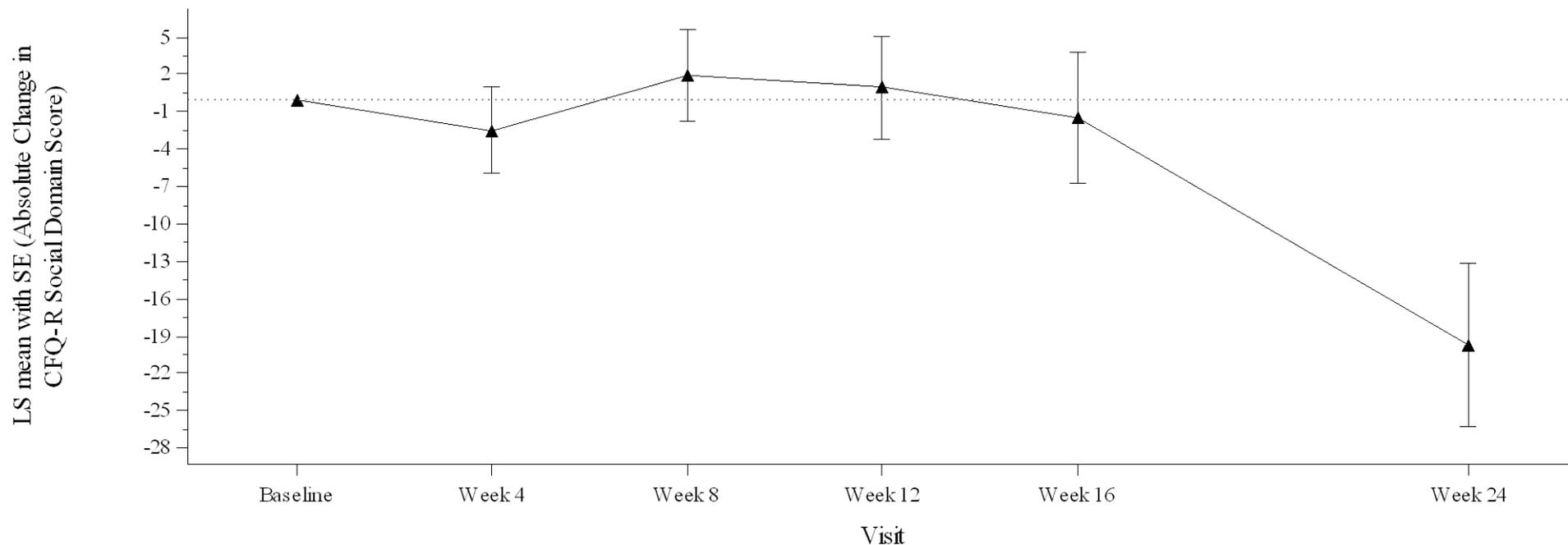
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Social

Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



Number of patients
at each visit:

17

16

16

14

11

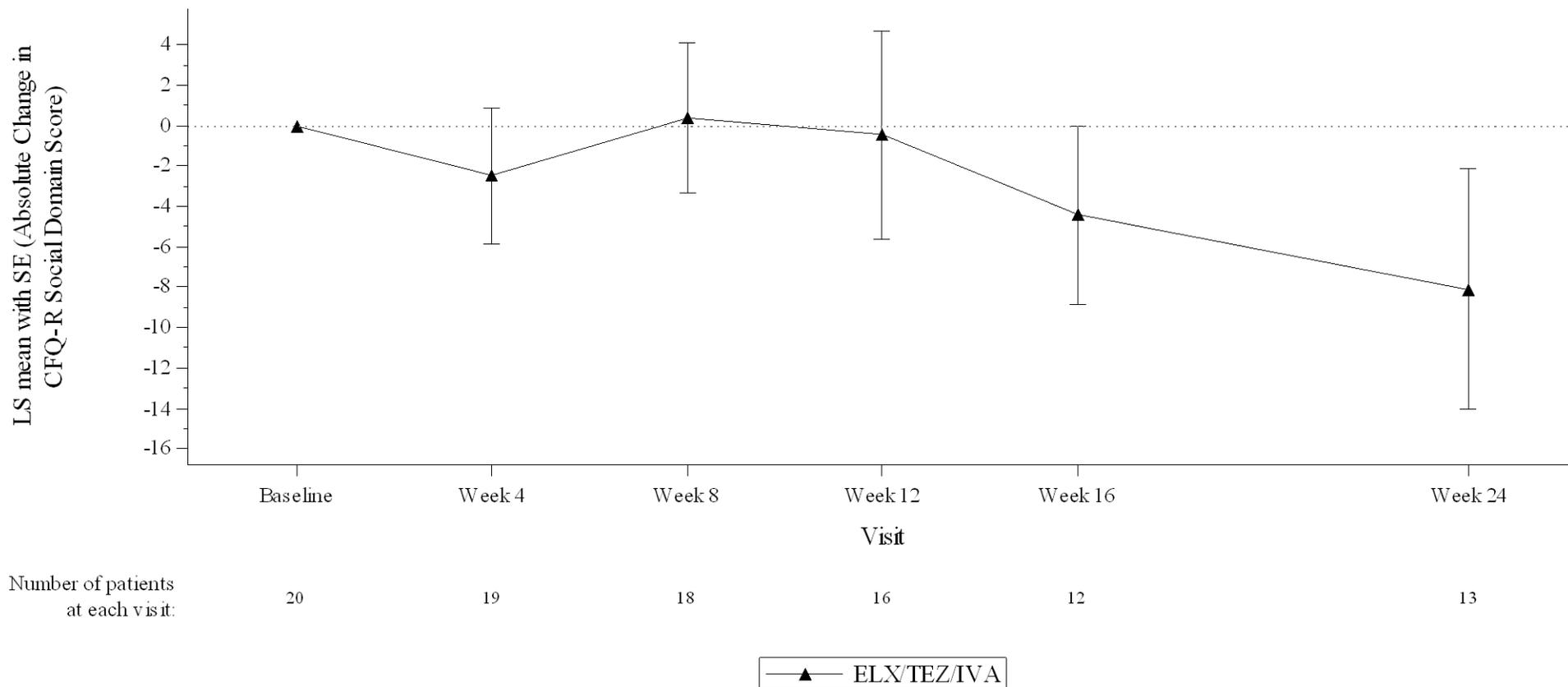
7

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

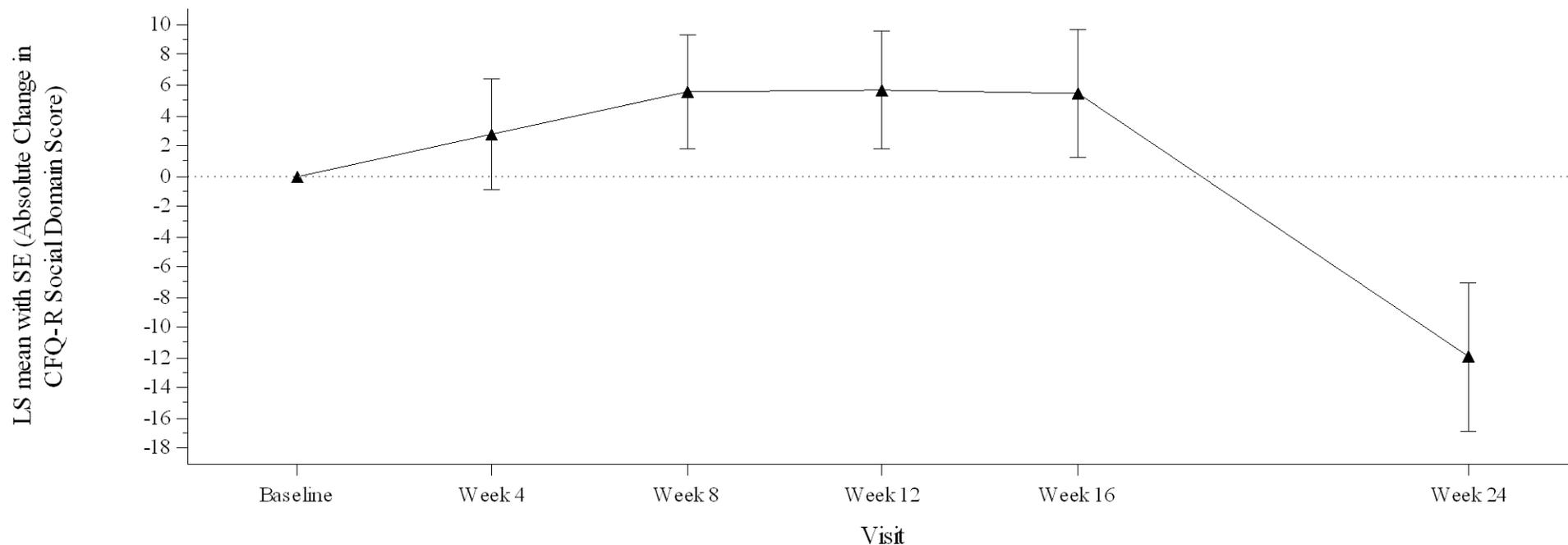
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at Baseline ≥ 30 kg



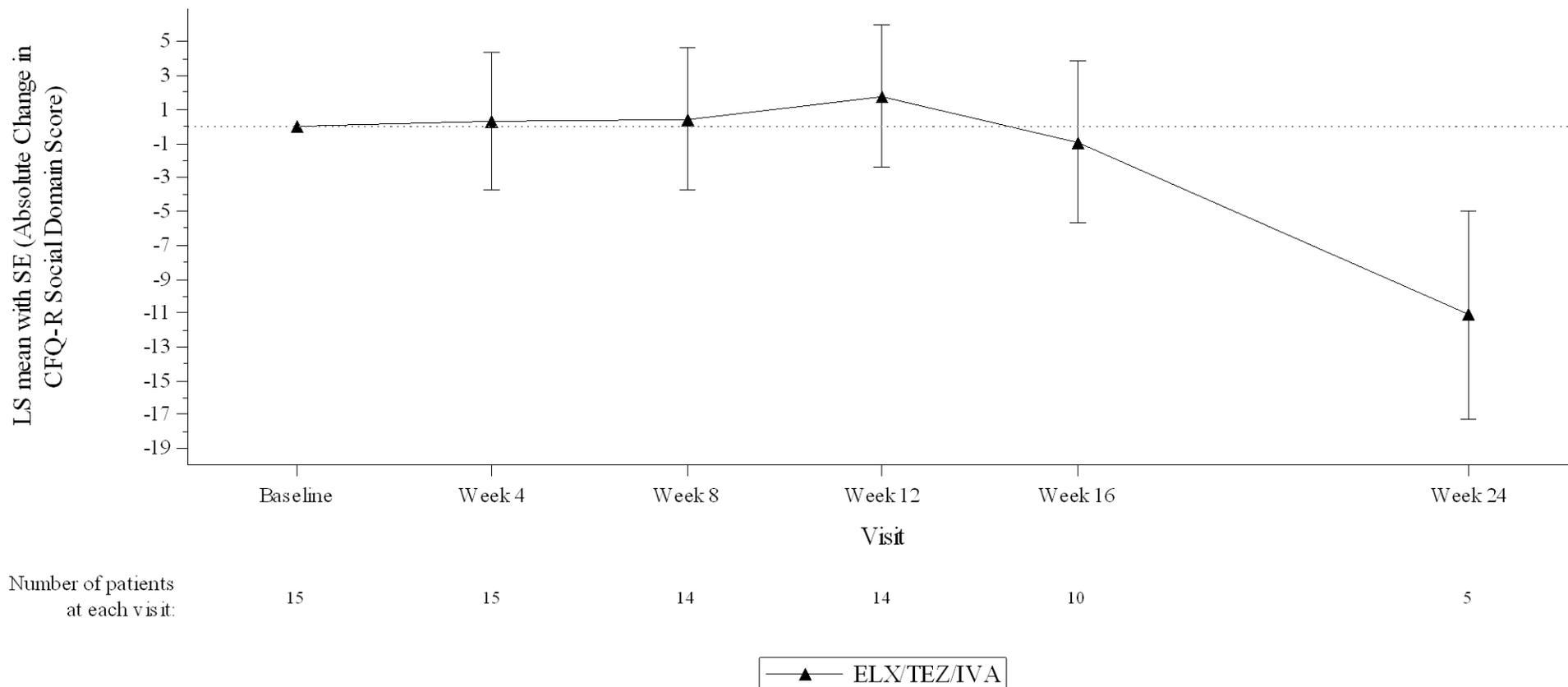
Number of patients
at each visit:

Baseline: 17 Week 4: 17 Week 8: 16 Week 12: 15 Week 16: 12 Week 24: 8

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

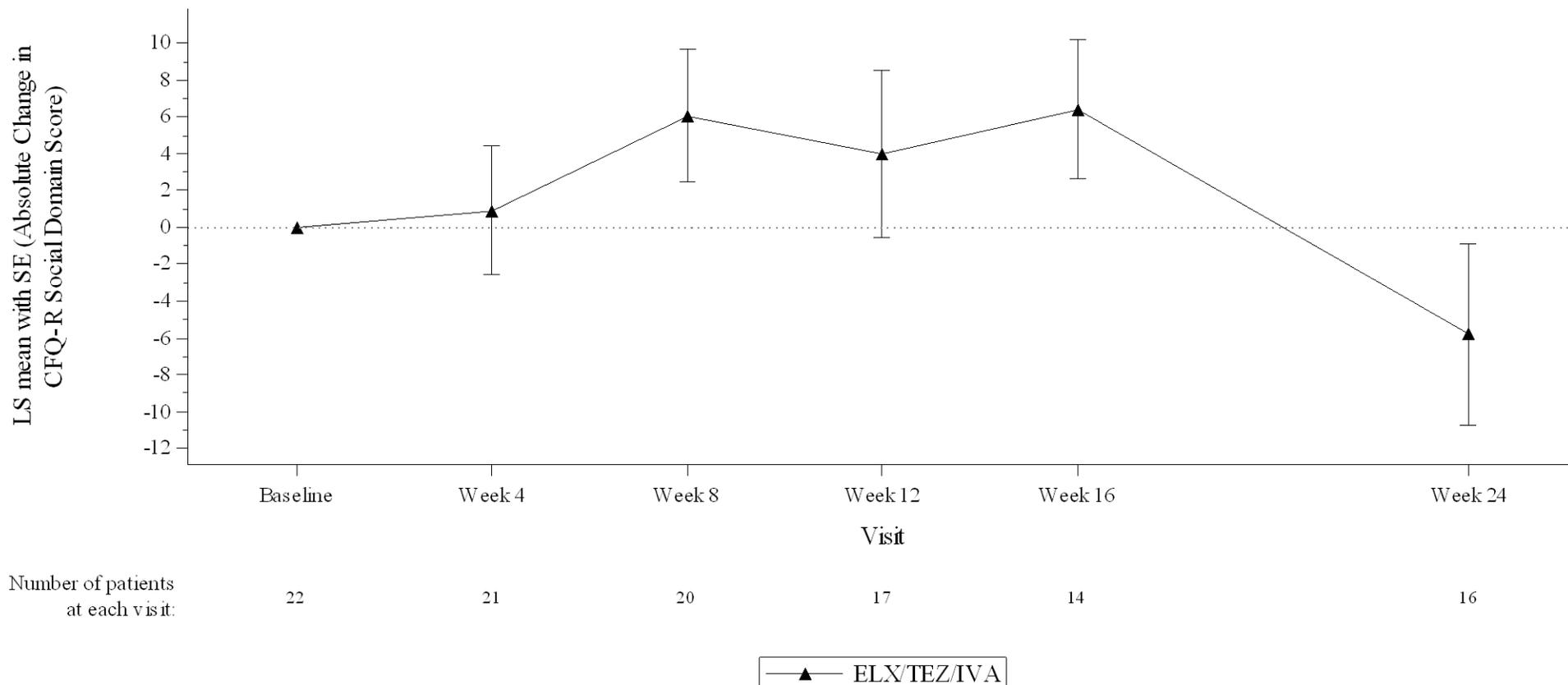
Figure 2.2.2.8.4
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

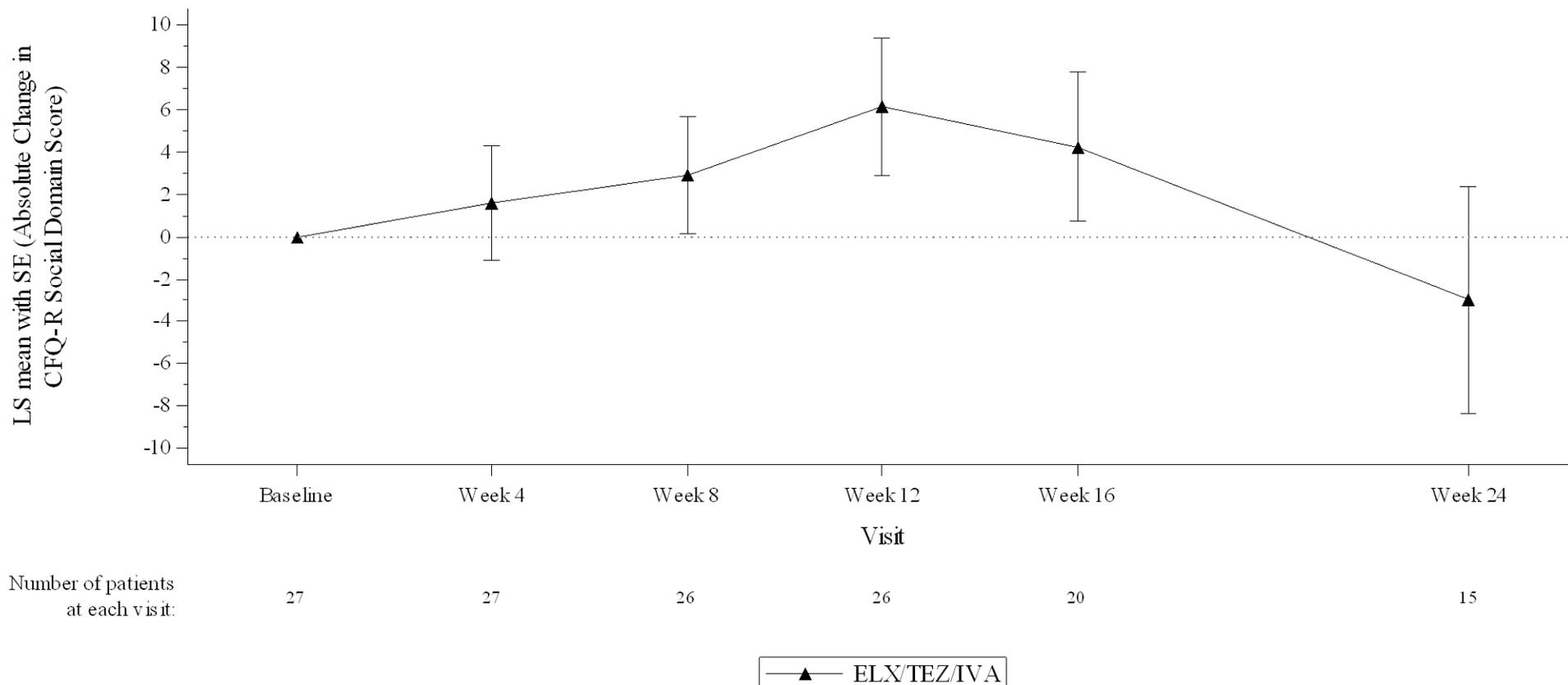
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

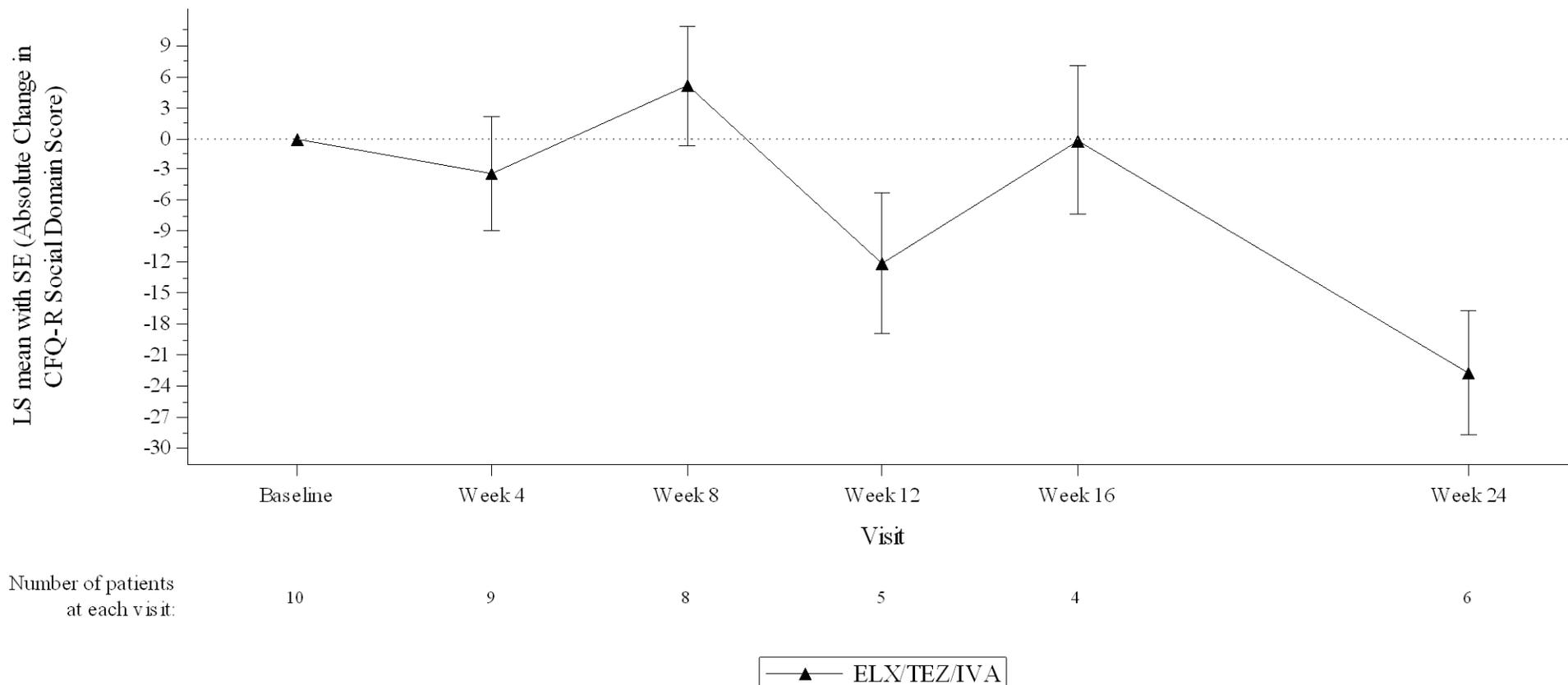
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

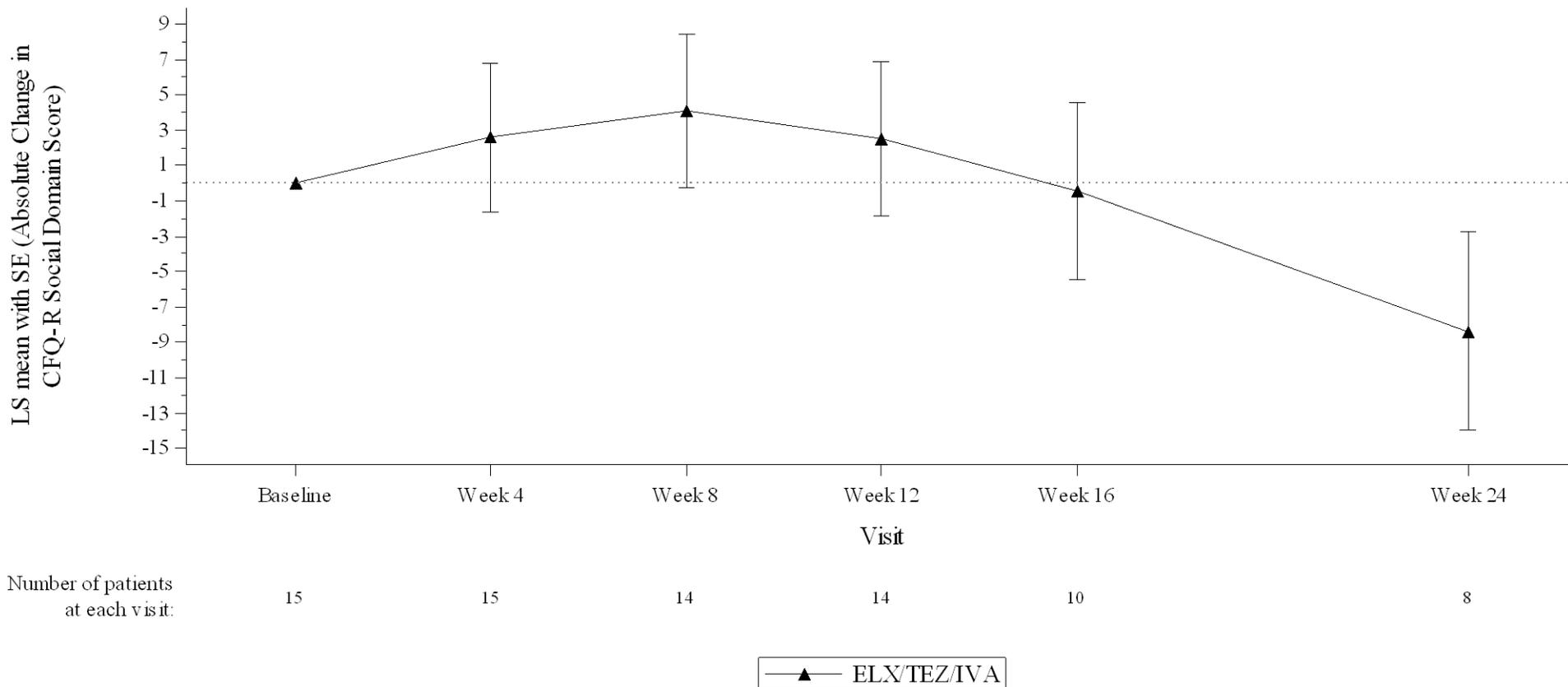
-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

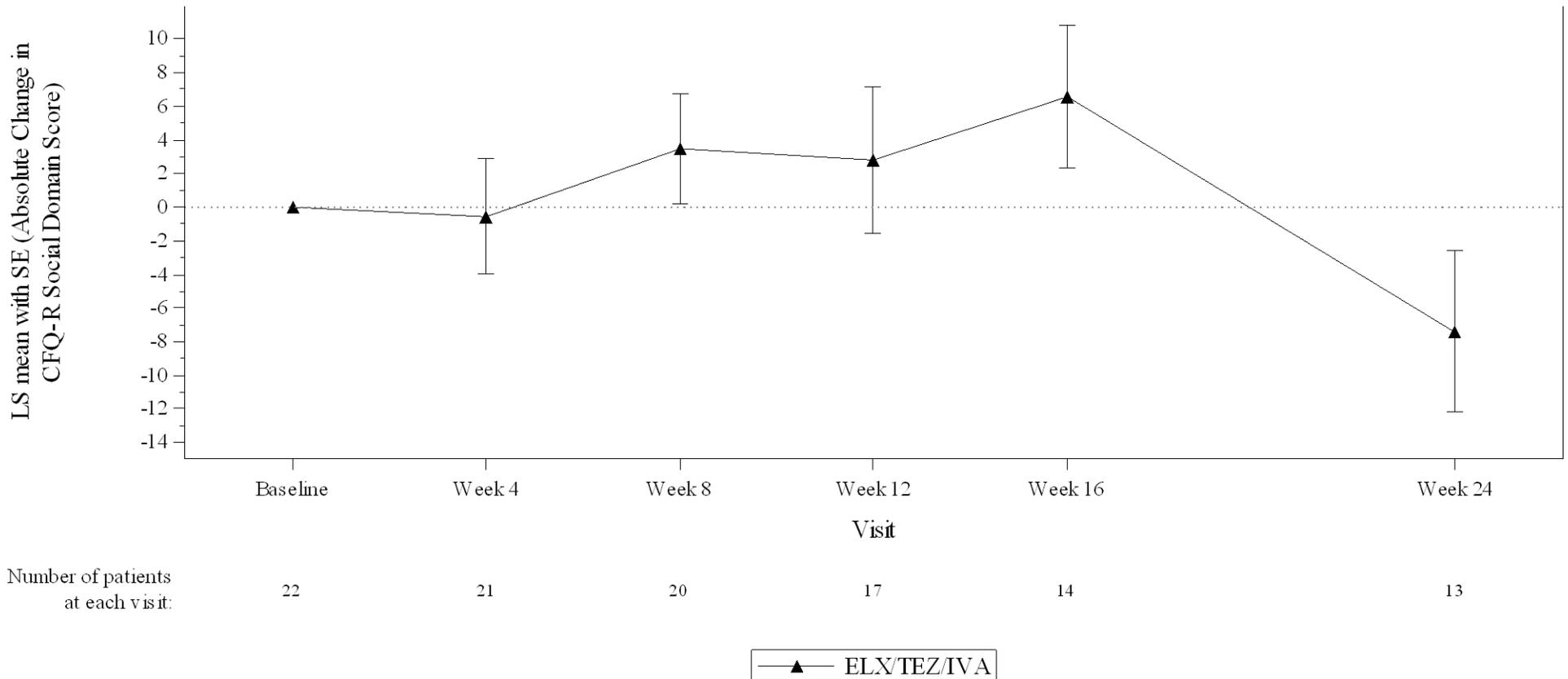
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

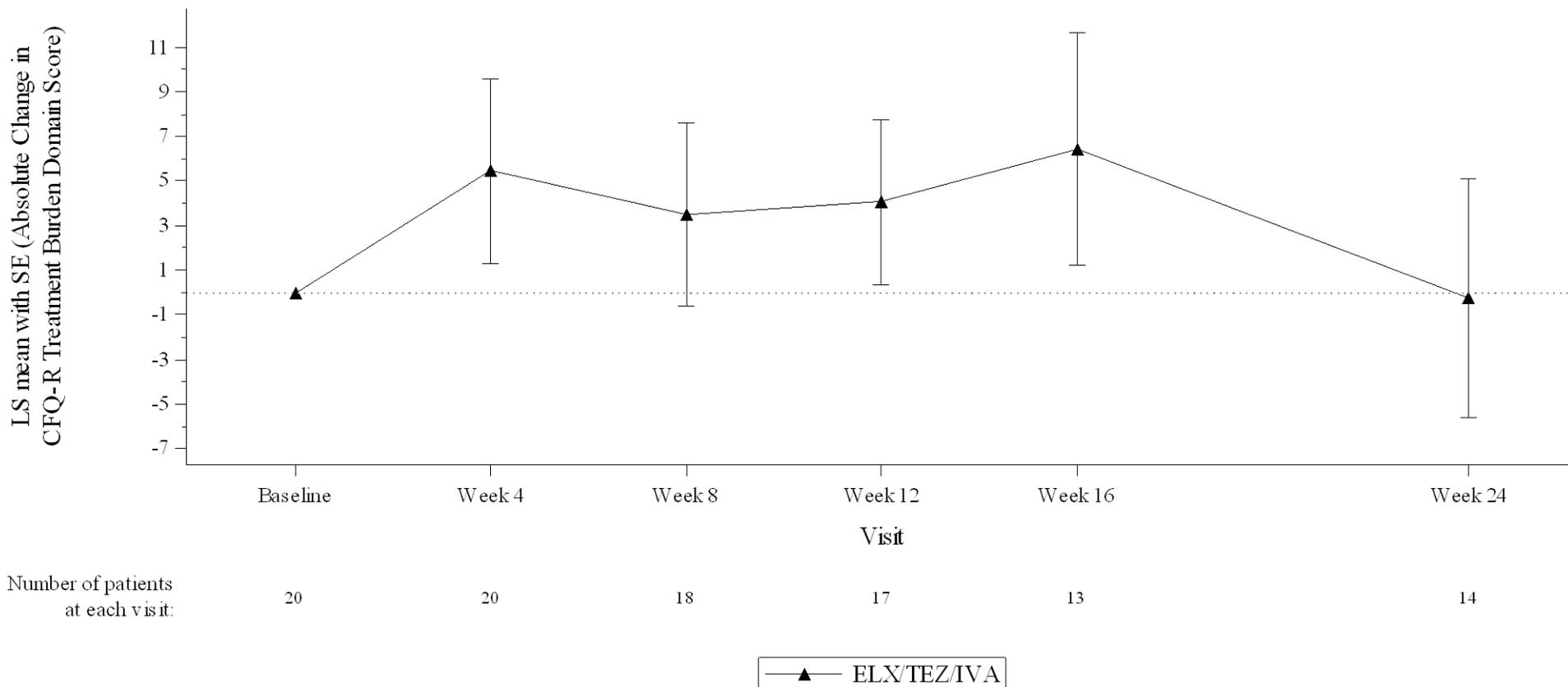
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

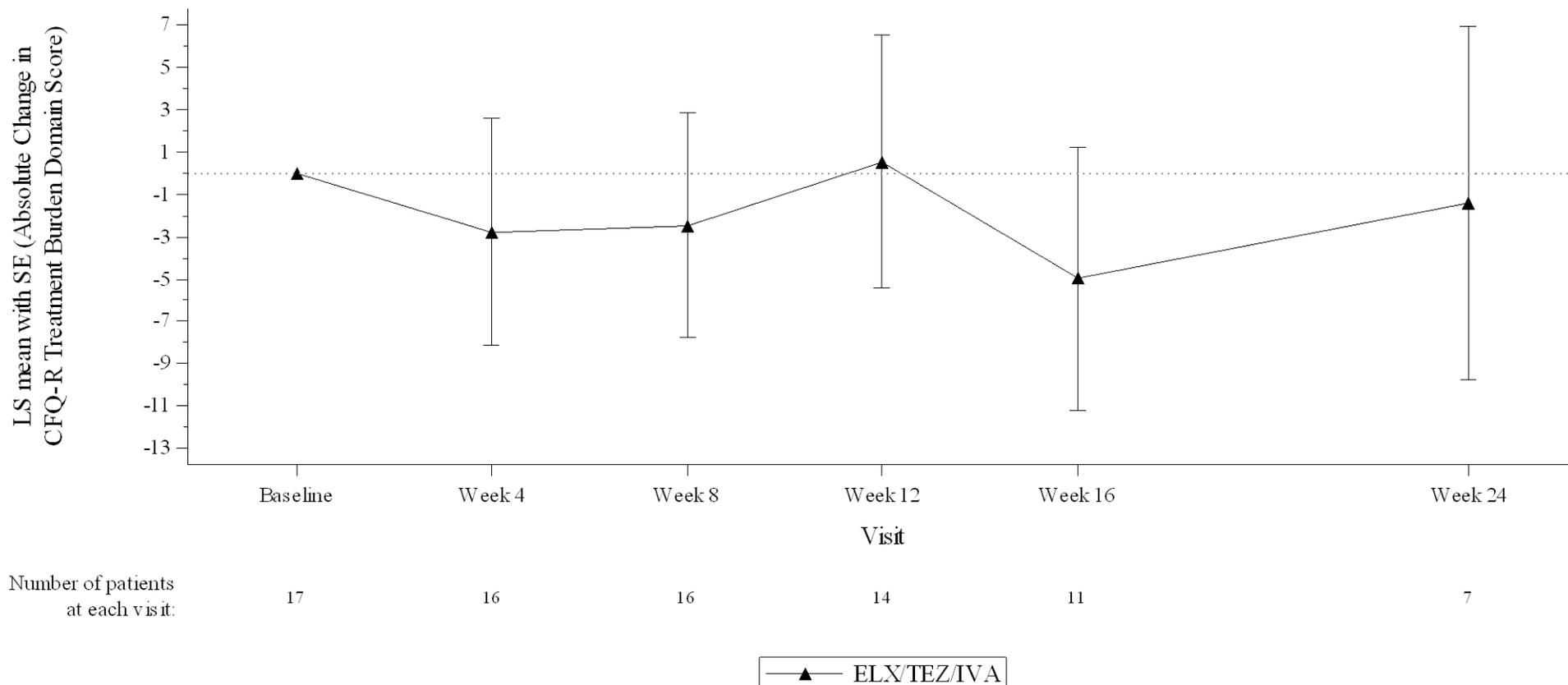
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

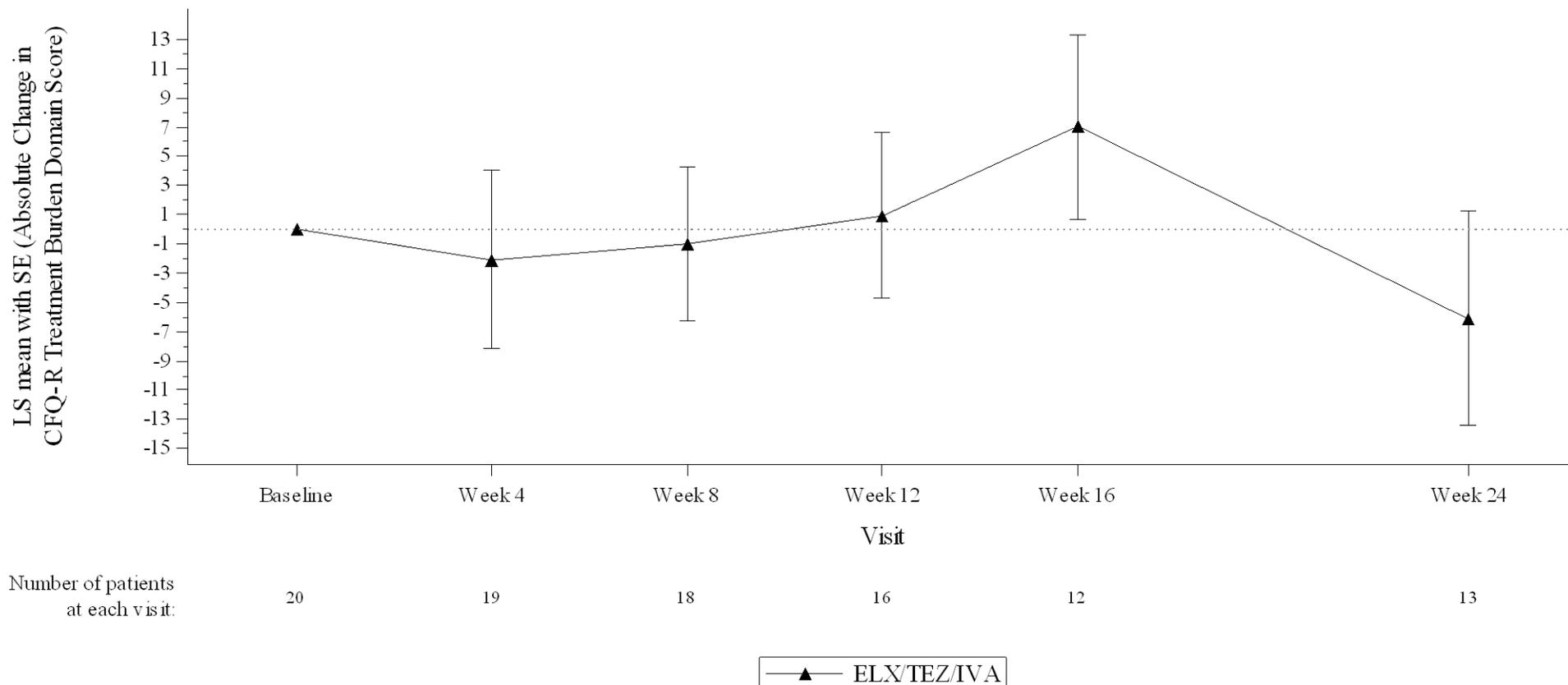
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

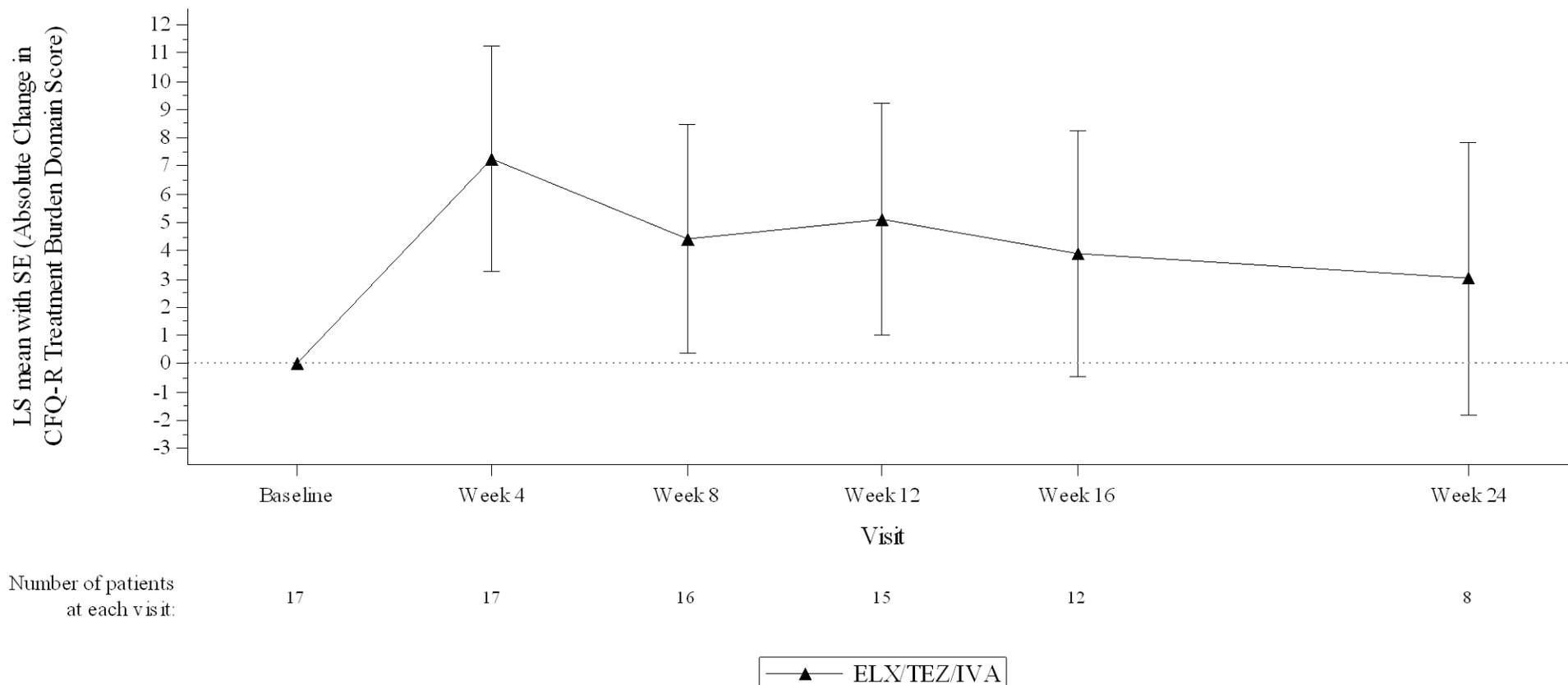
Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

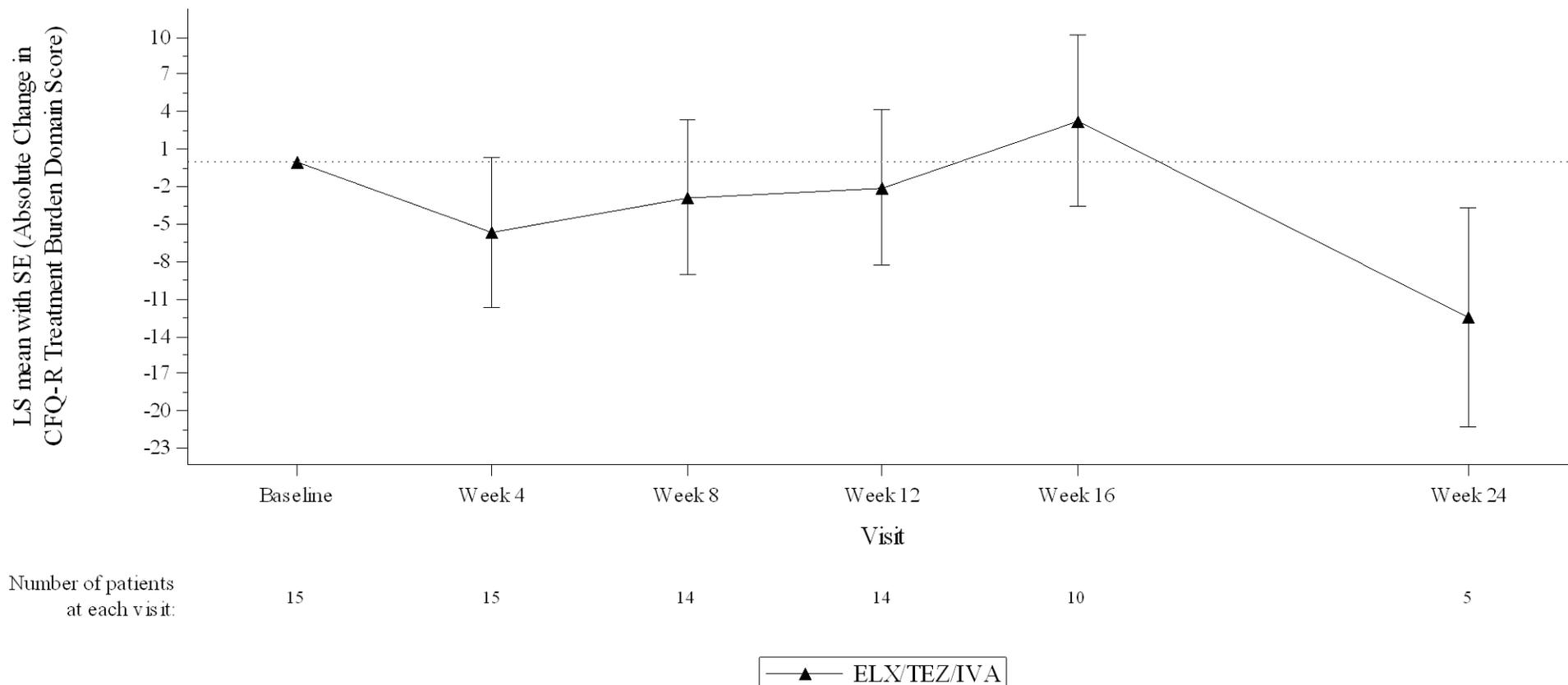
Weight at Baseline ≥30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

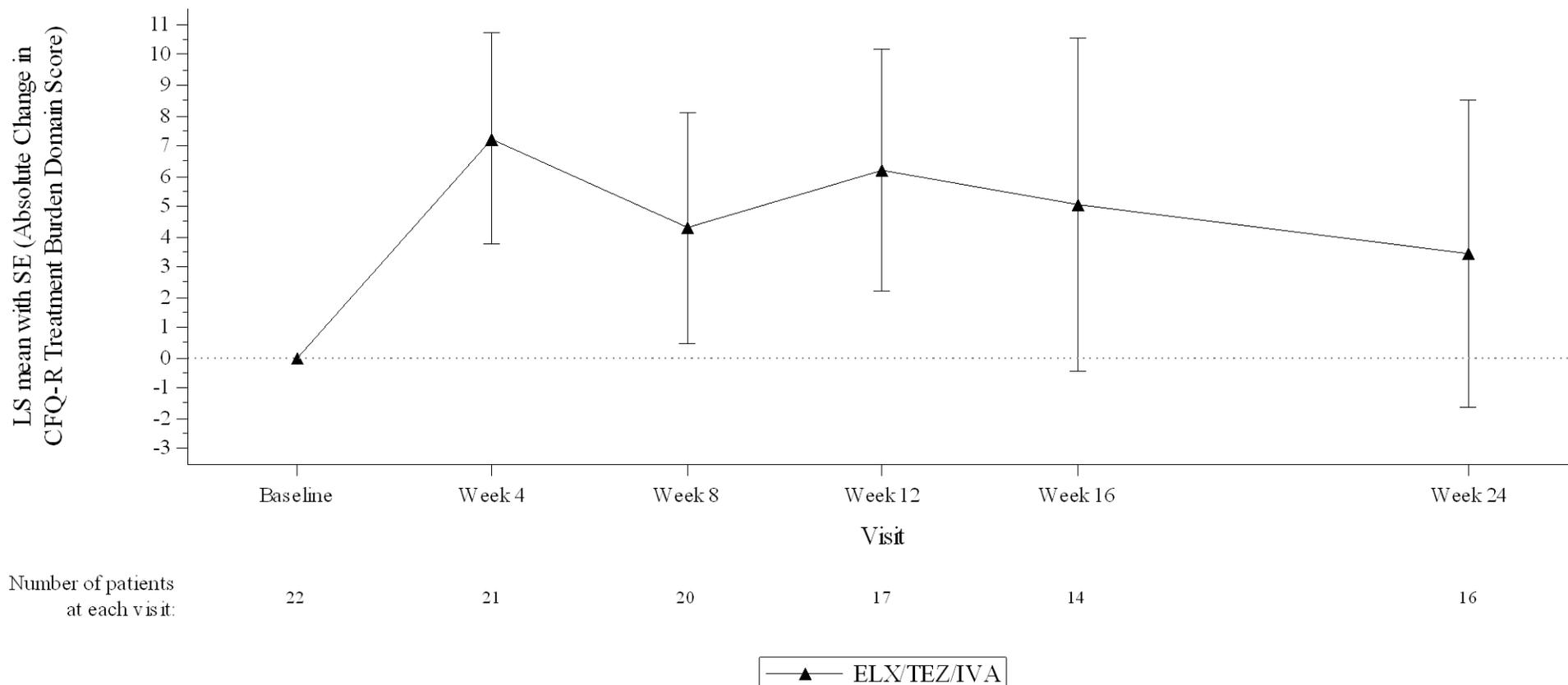
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

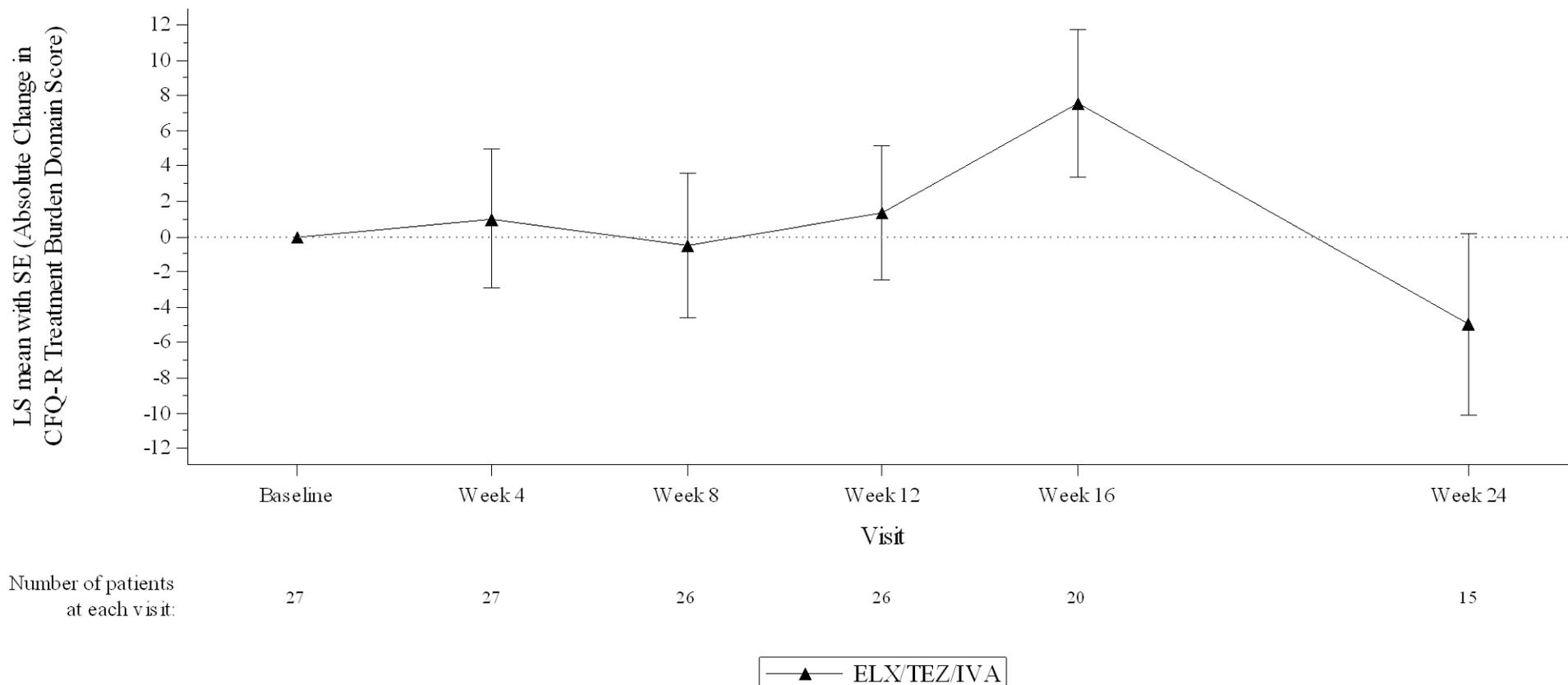
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

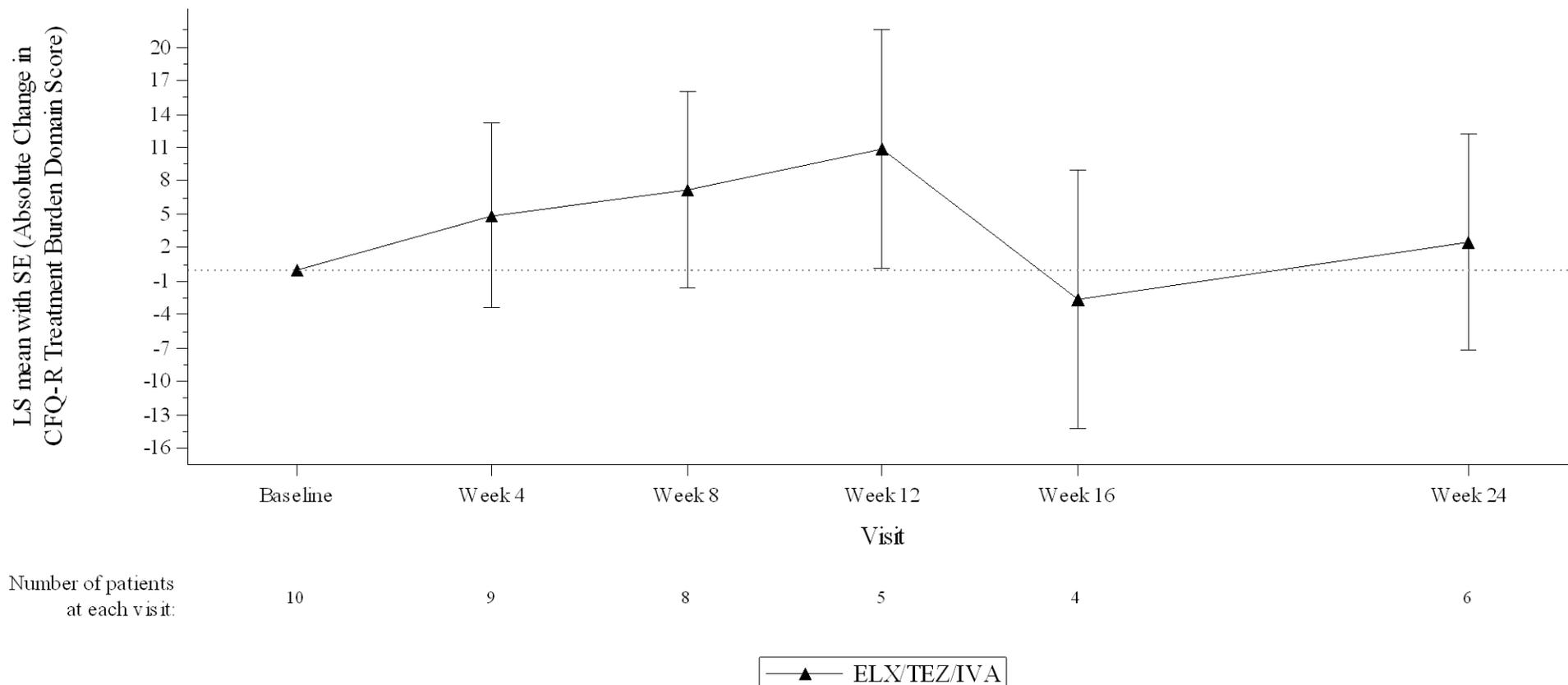
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

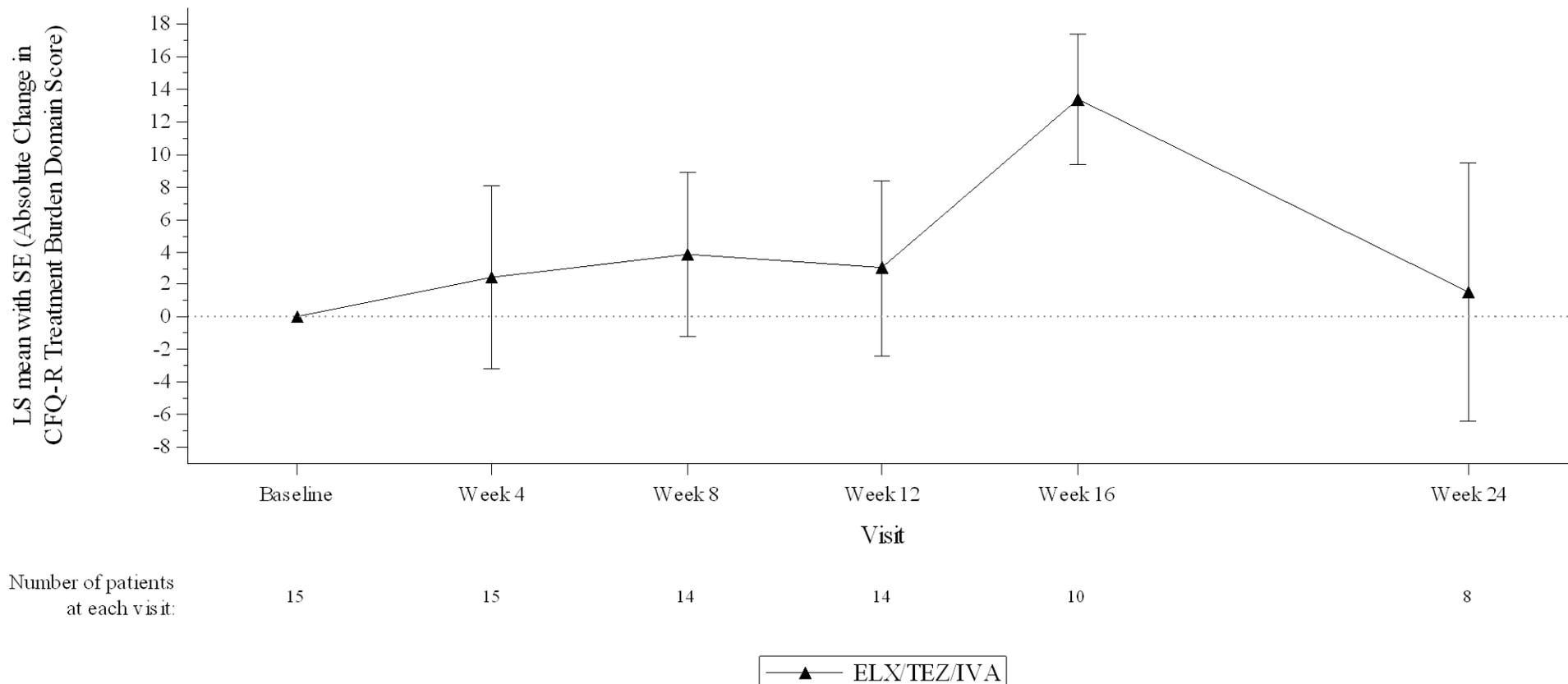
-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

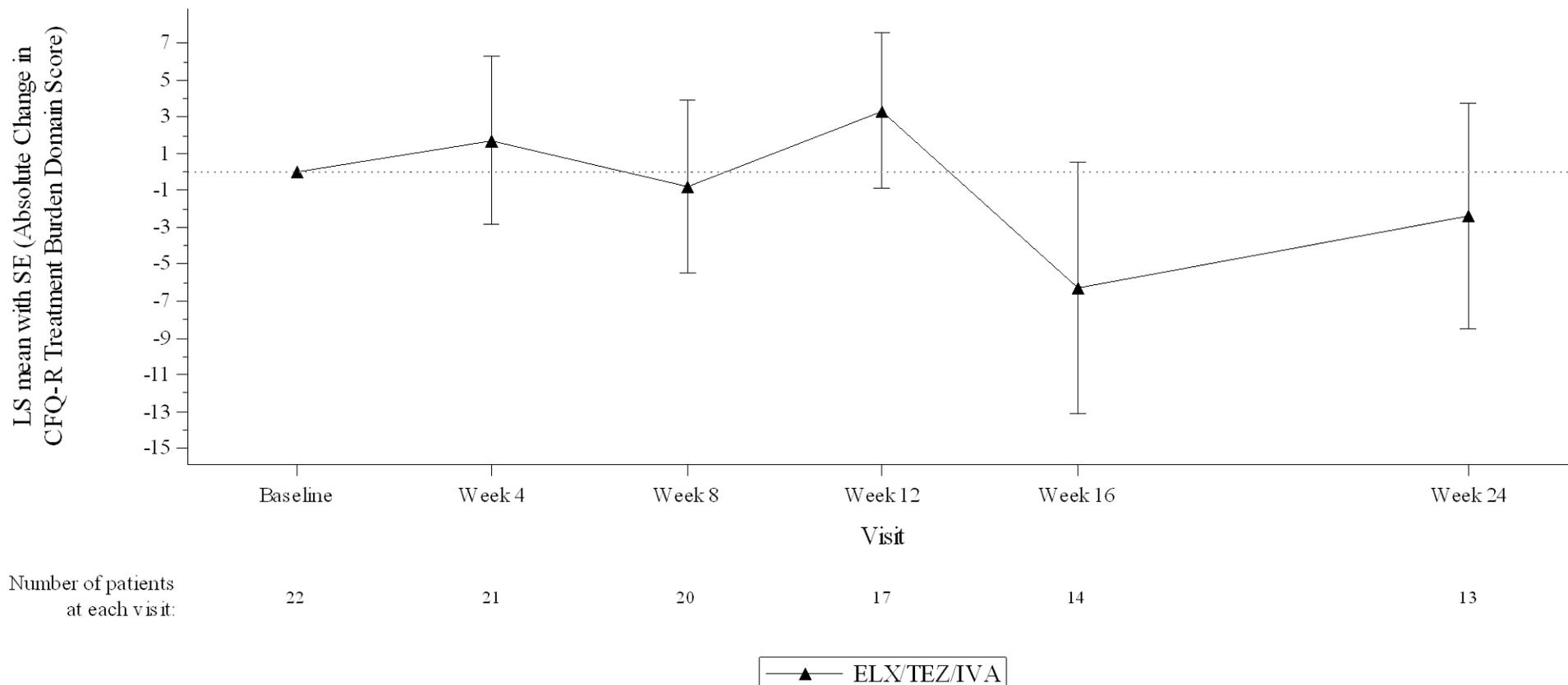
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.8.4

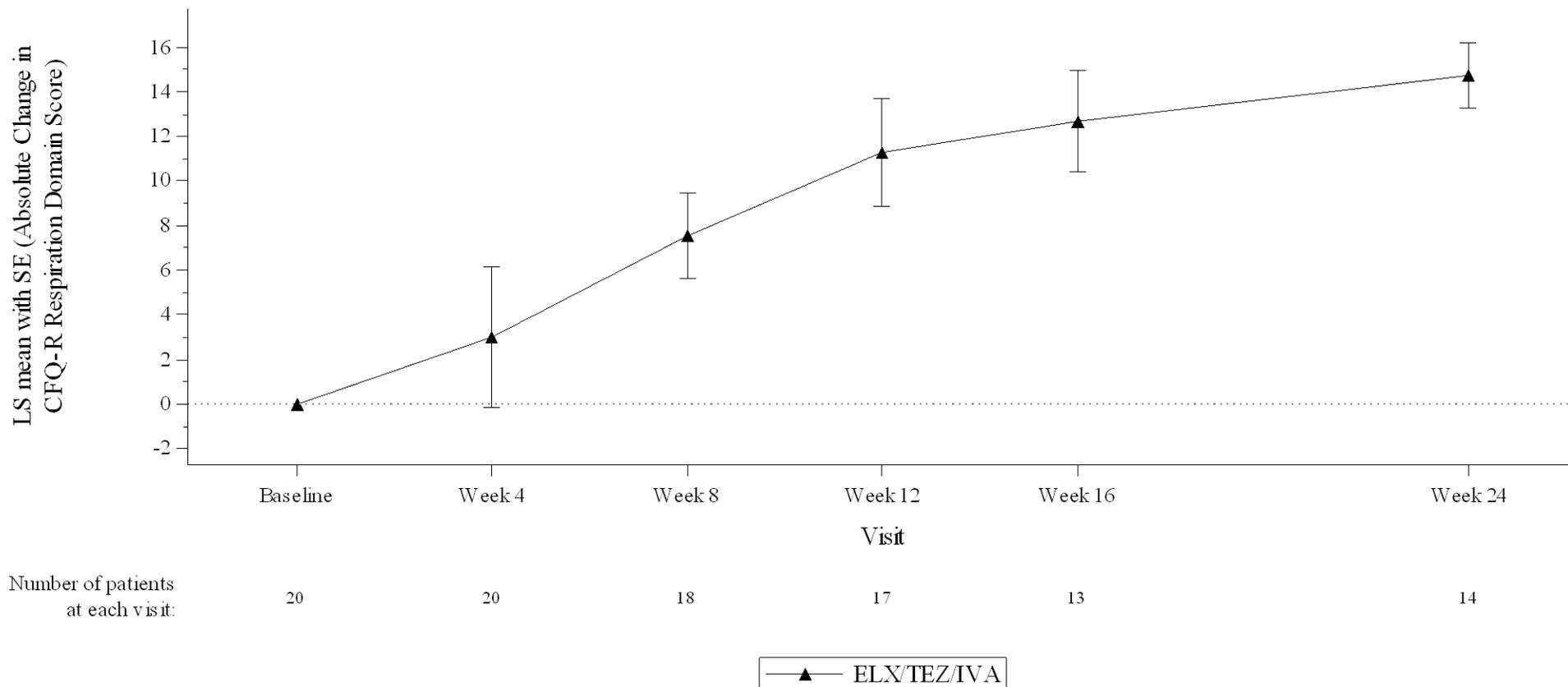
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

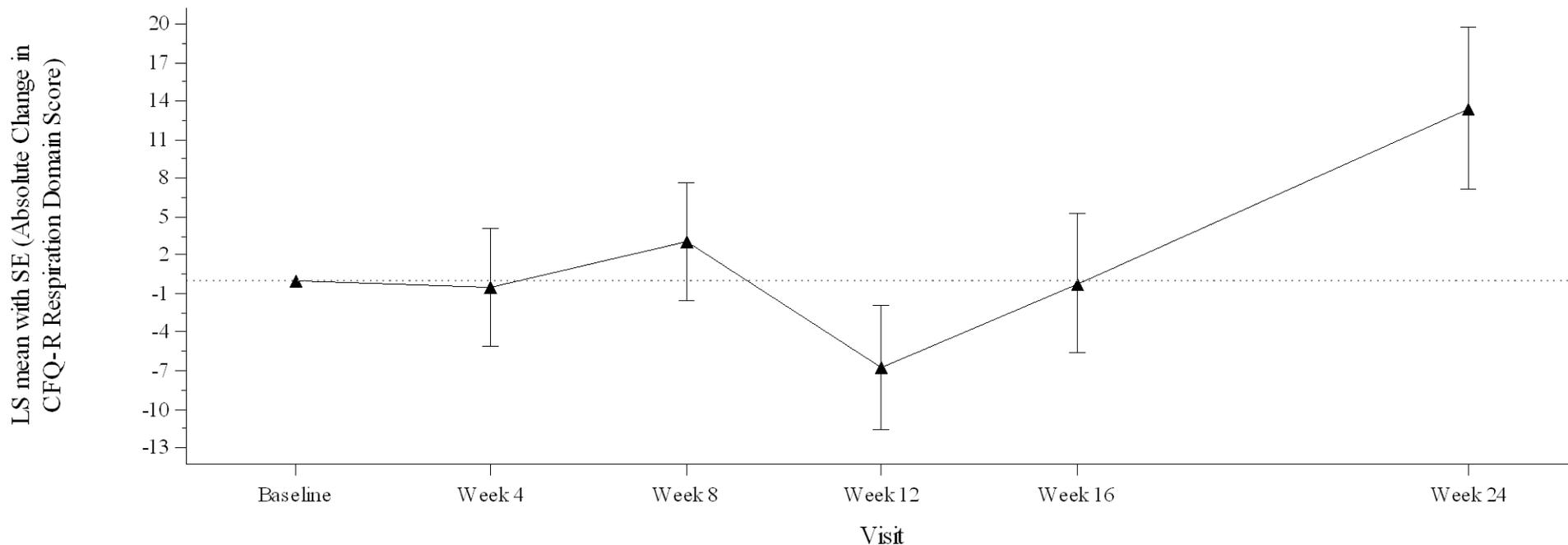
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



Number of patients
at each visit:

17

16

16

14

11

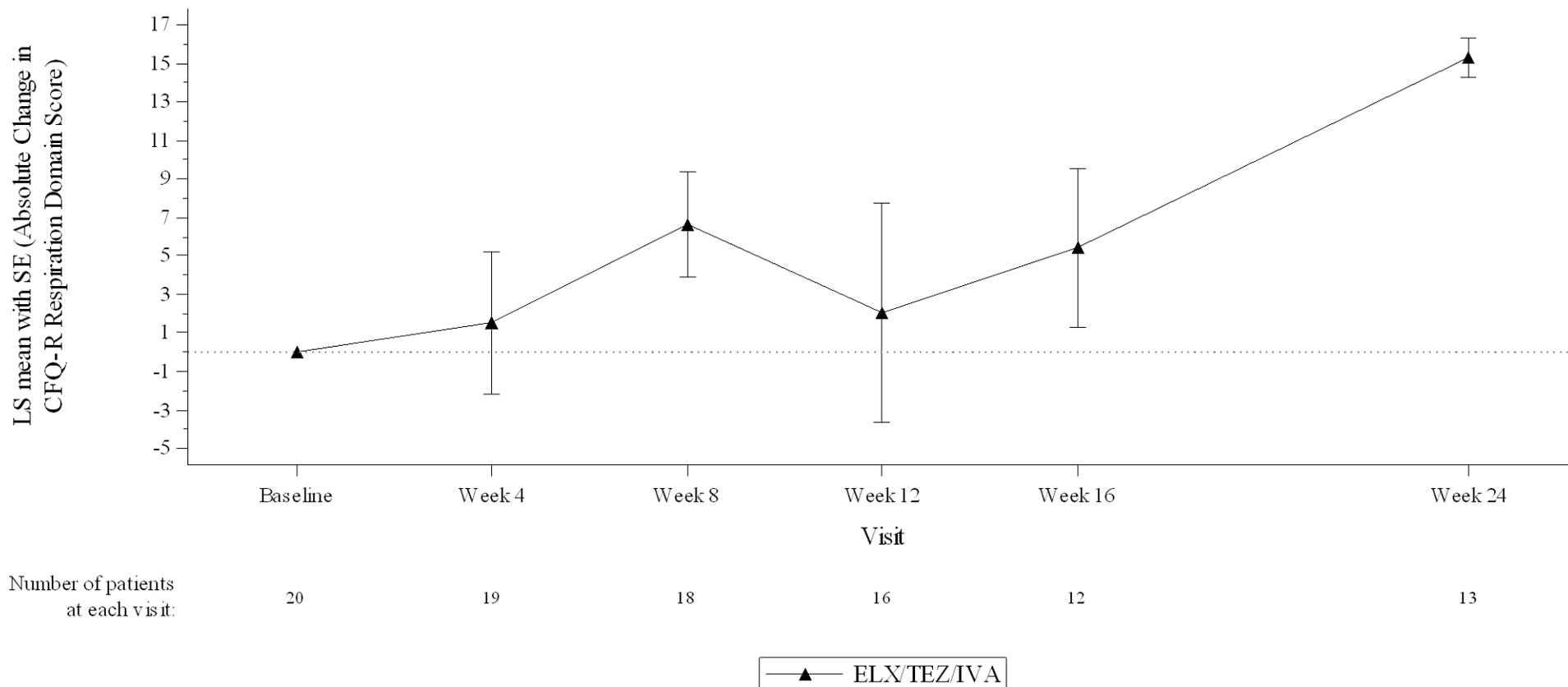
8

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

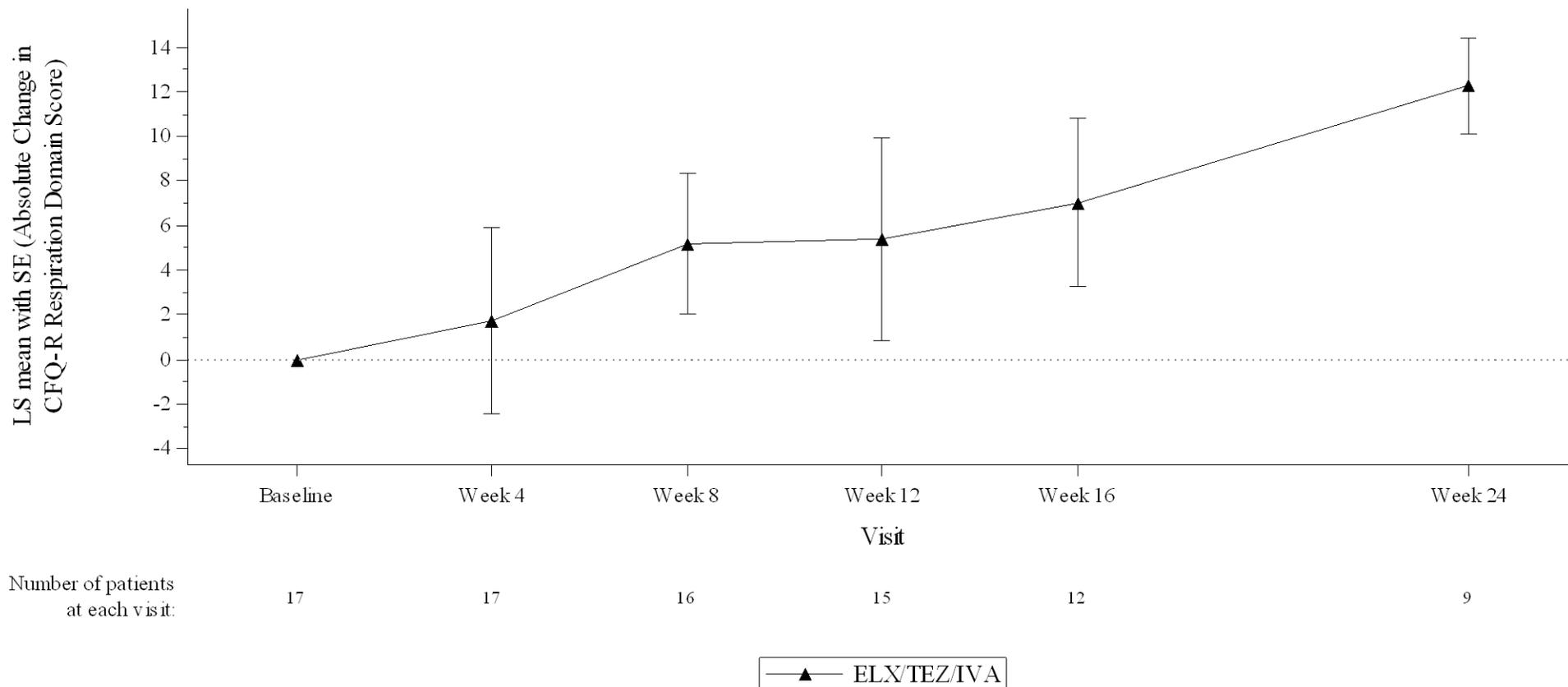
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

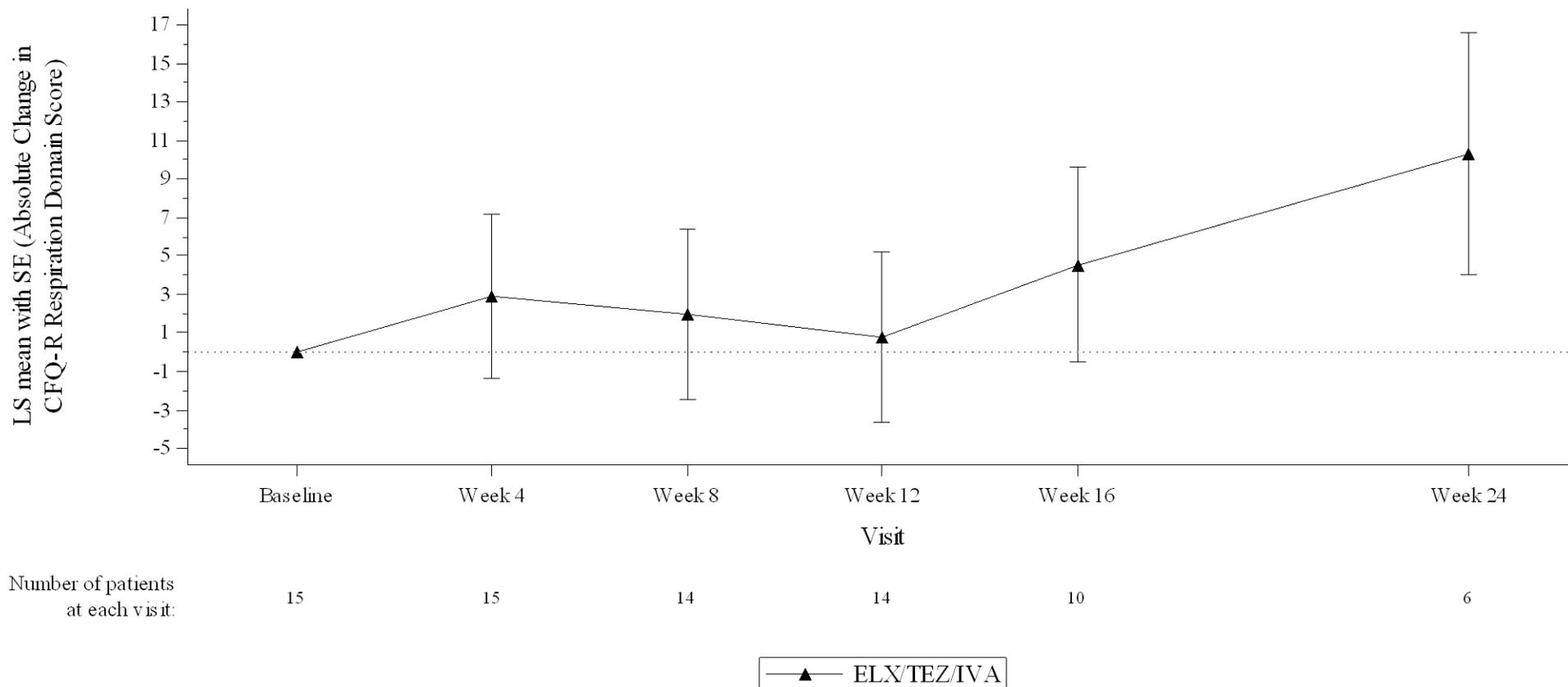
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at Baseline ≥ 30 kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

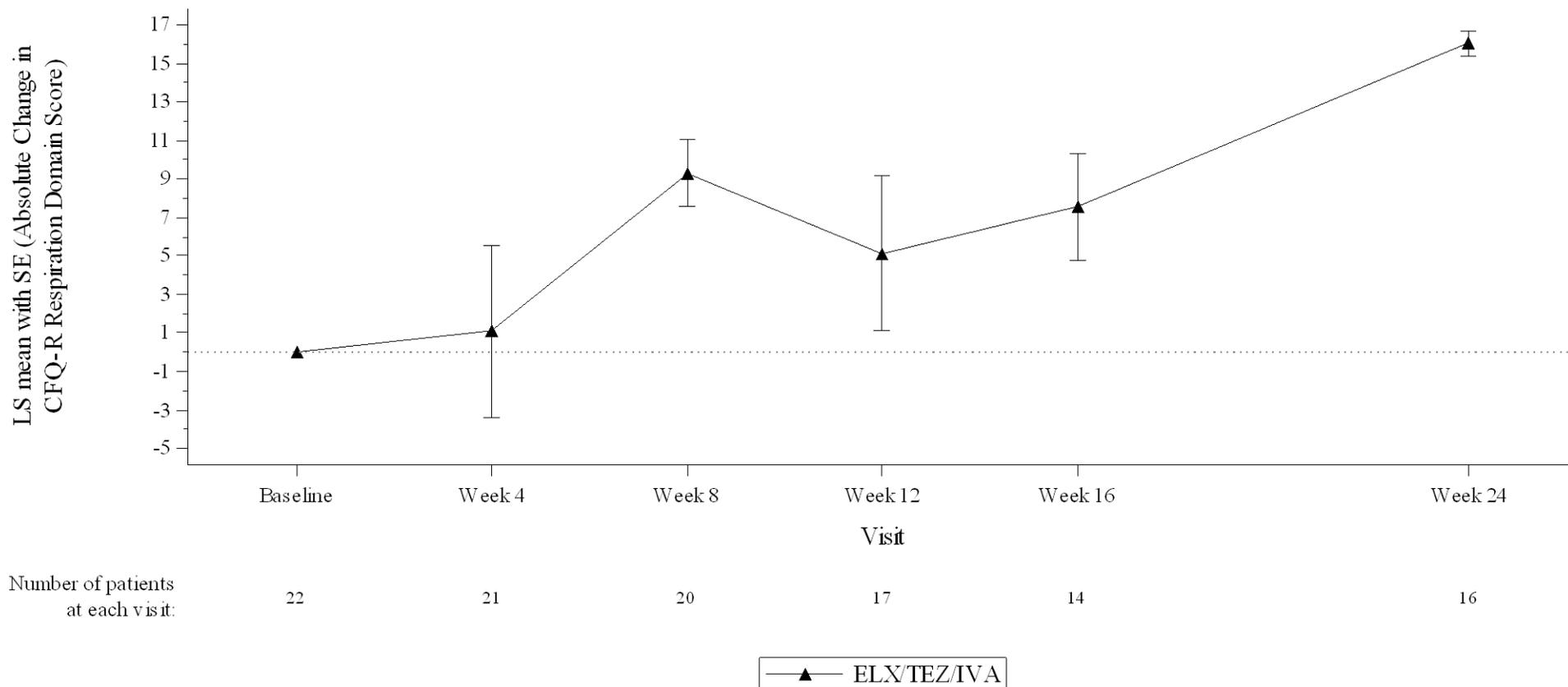
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

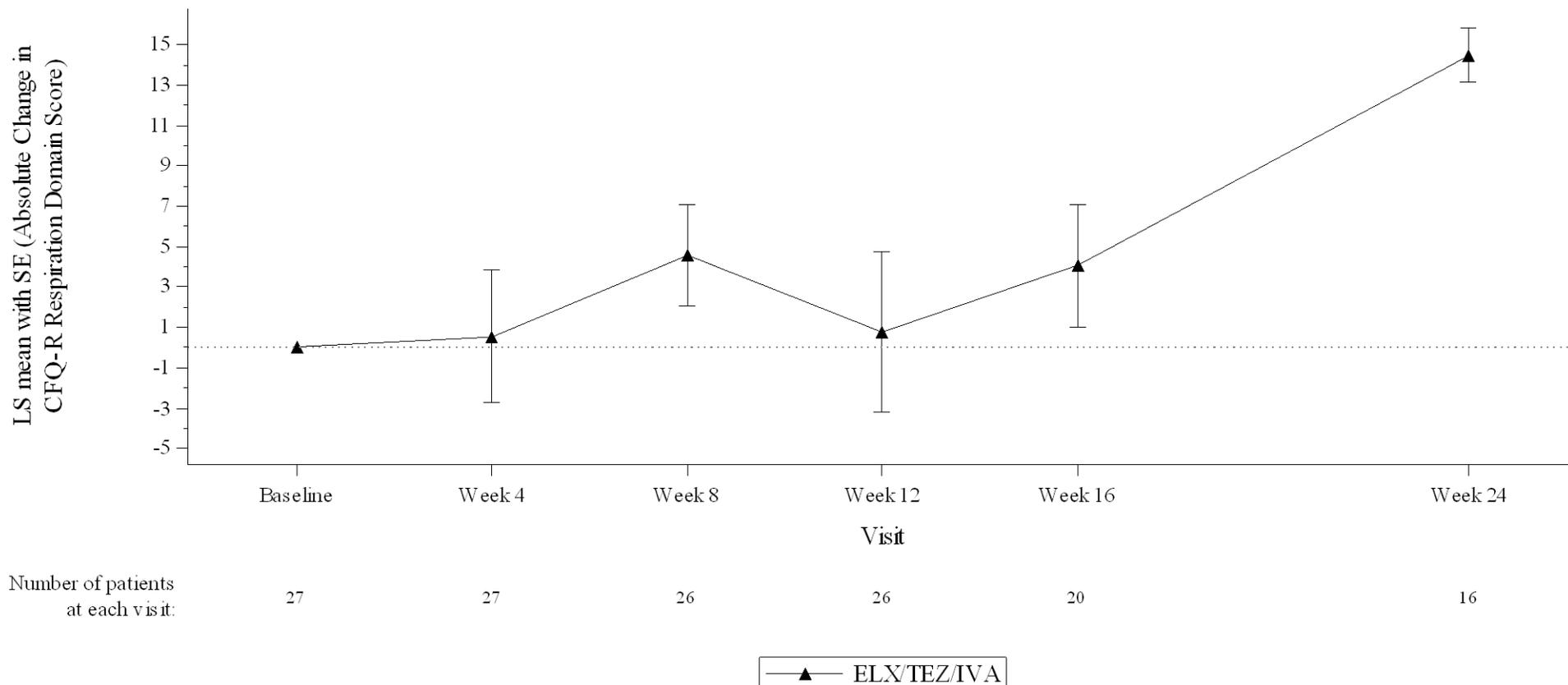
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

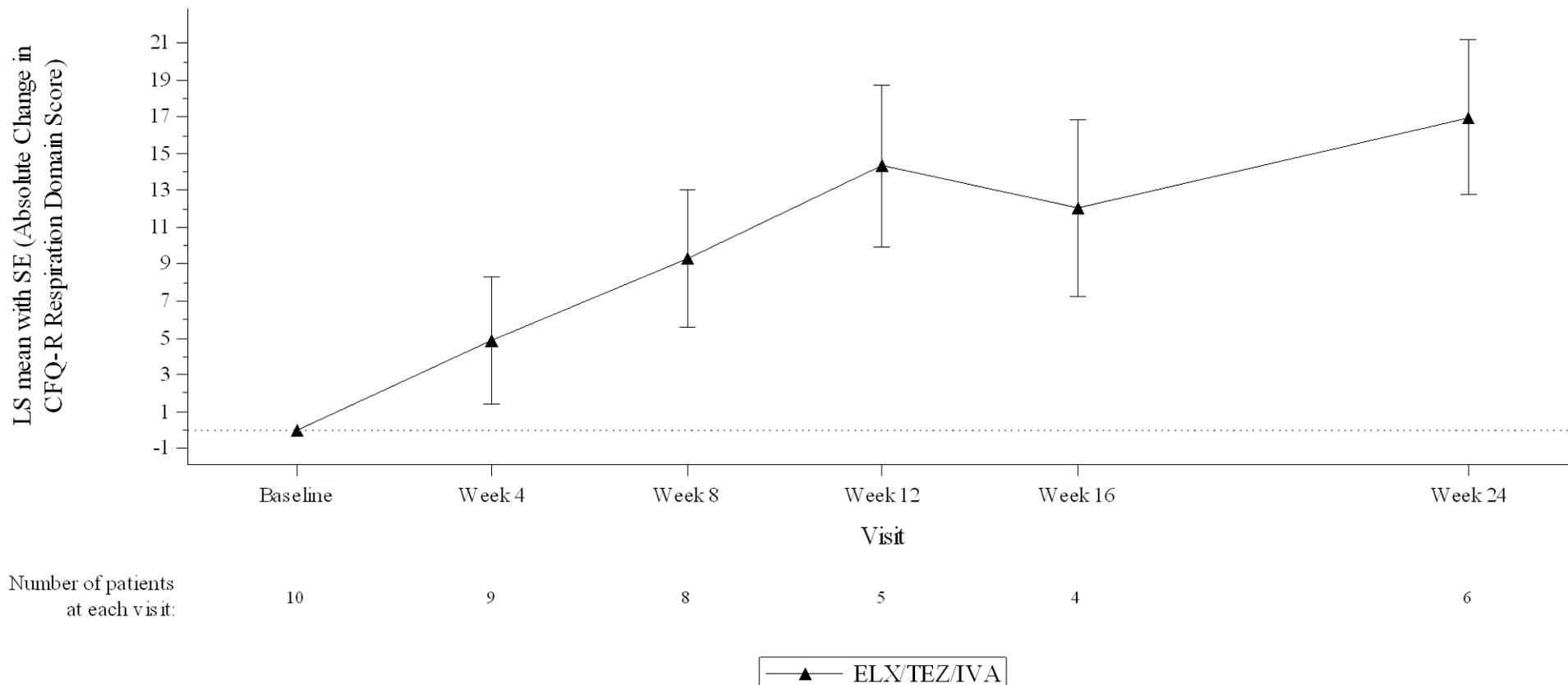
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

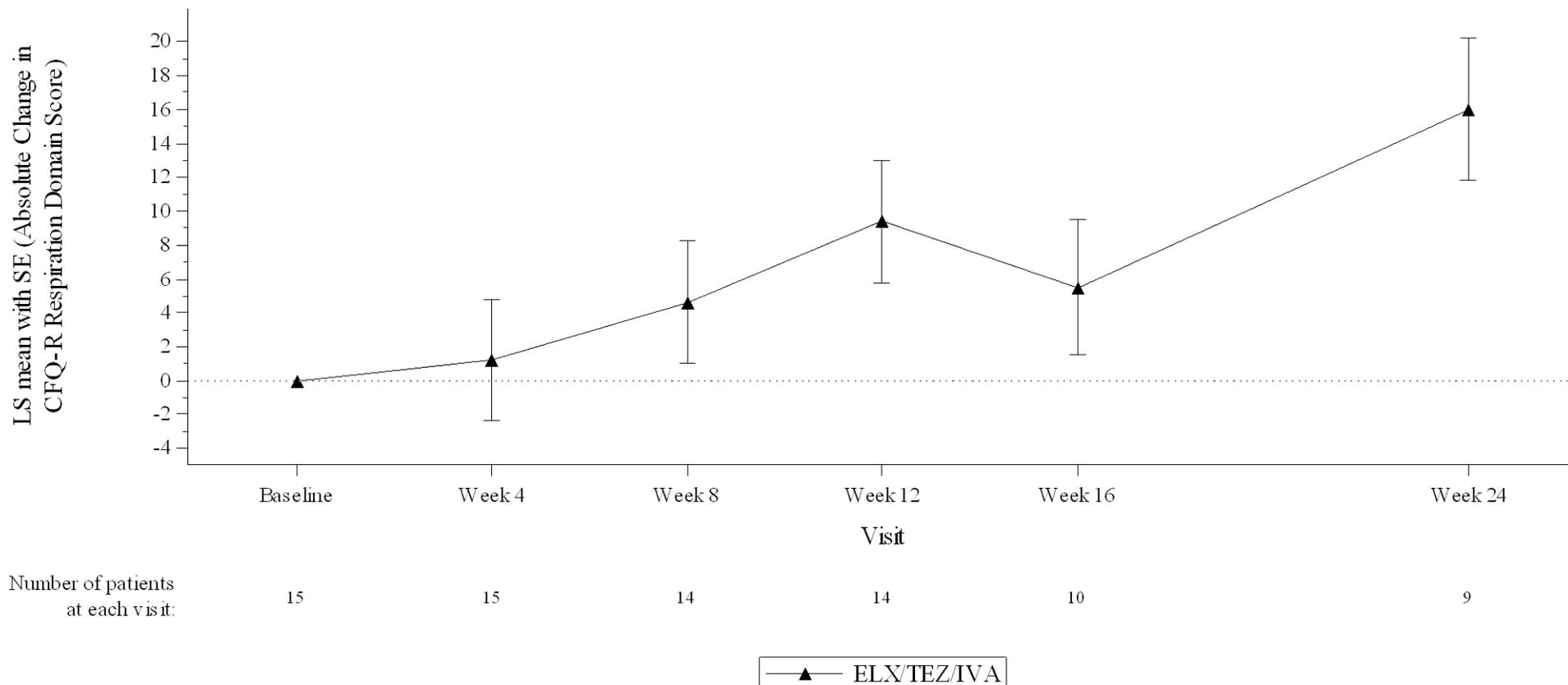
-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

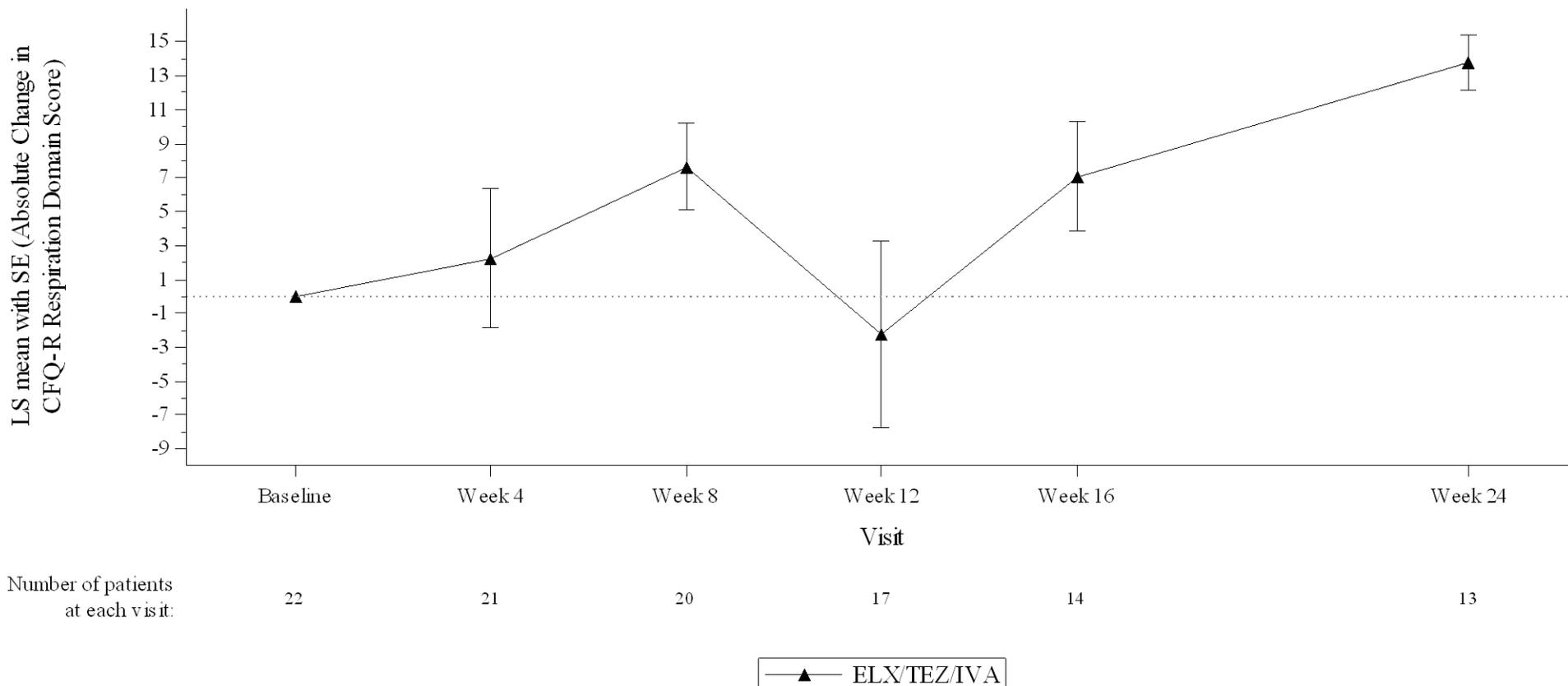
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Respiration

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

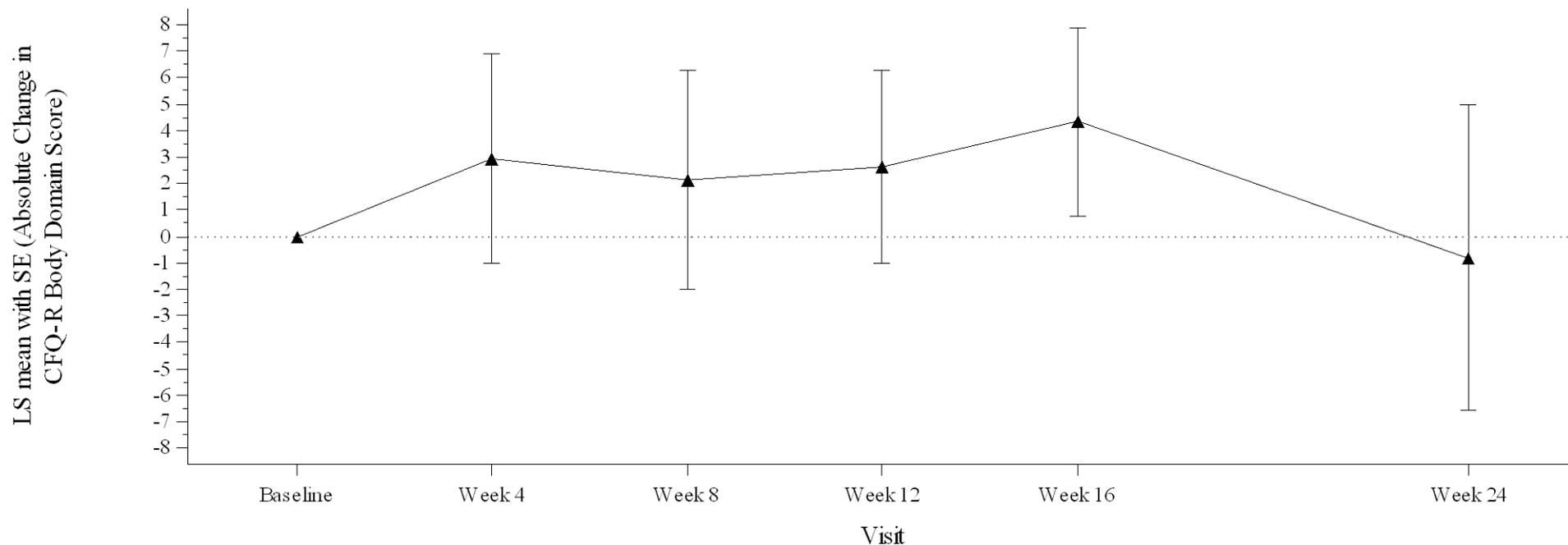
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



Number of patients
at each visit:

20

20

18

17

13

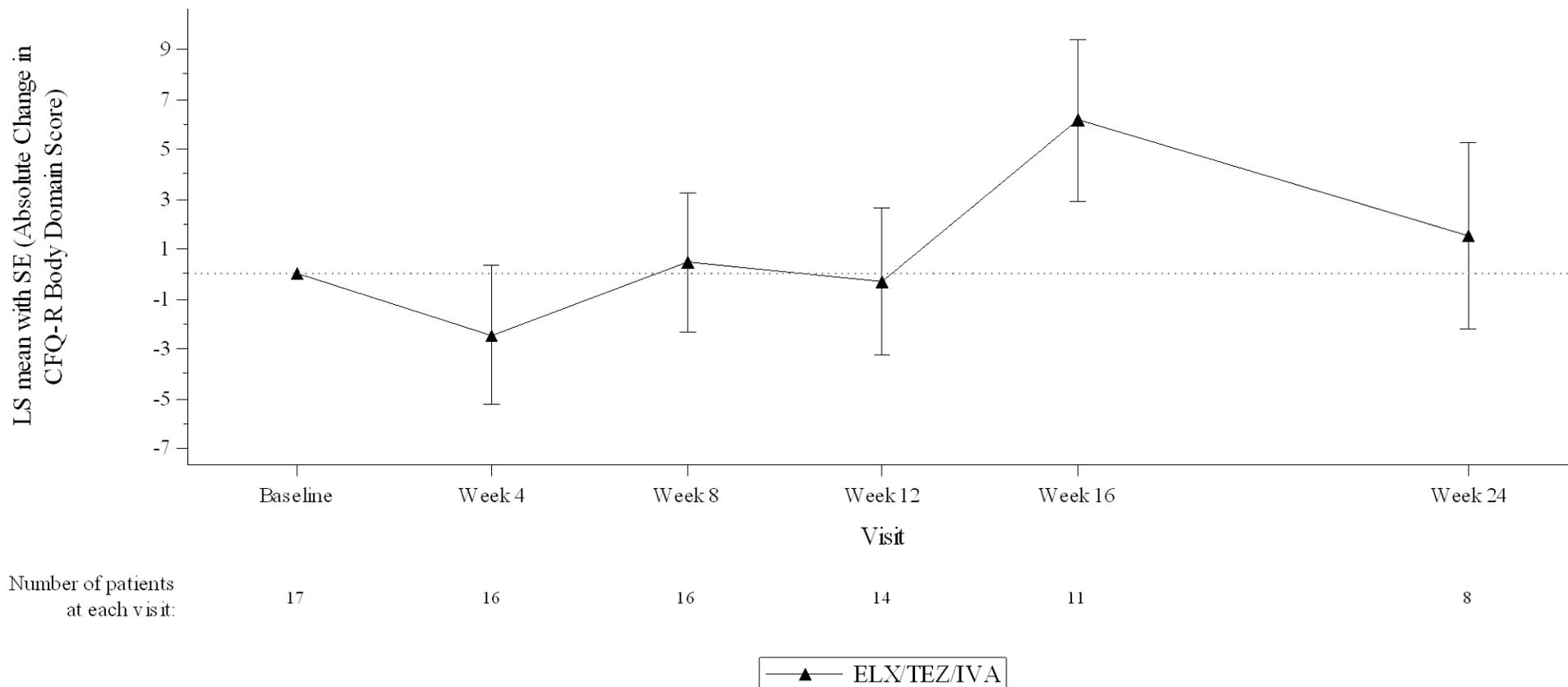
14

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

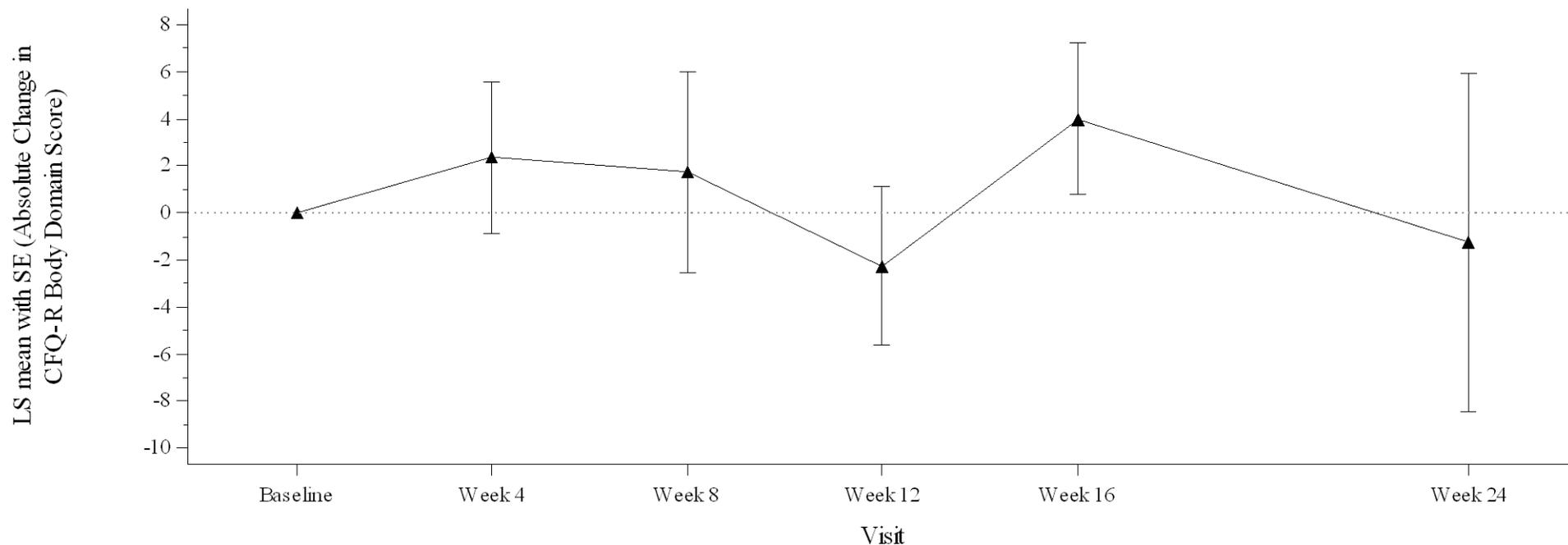
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at Baseline <30kg



Number of patients
at each visit:

20

19

18

16

12

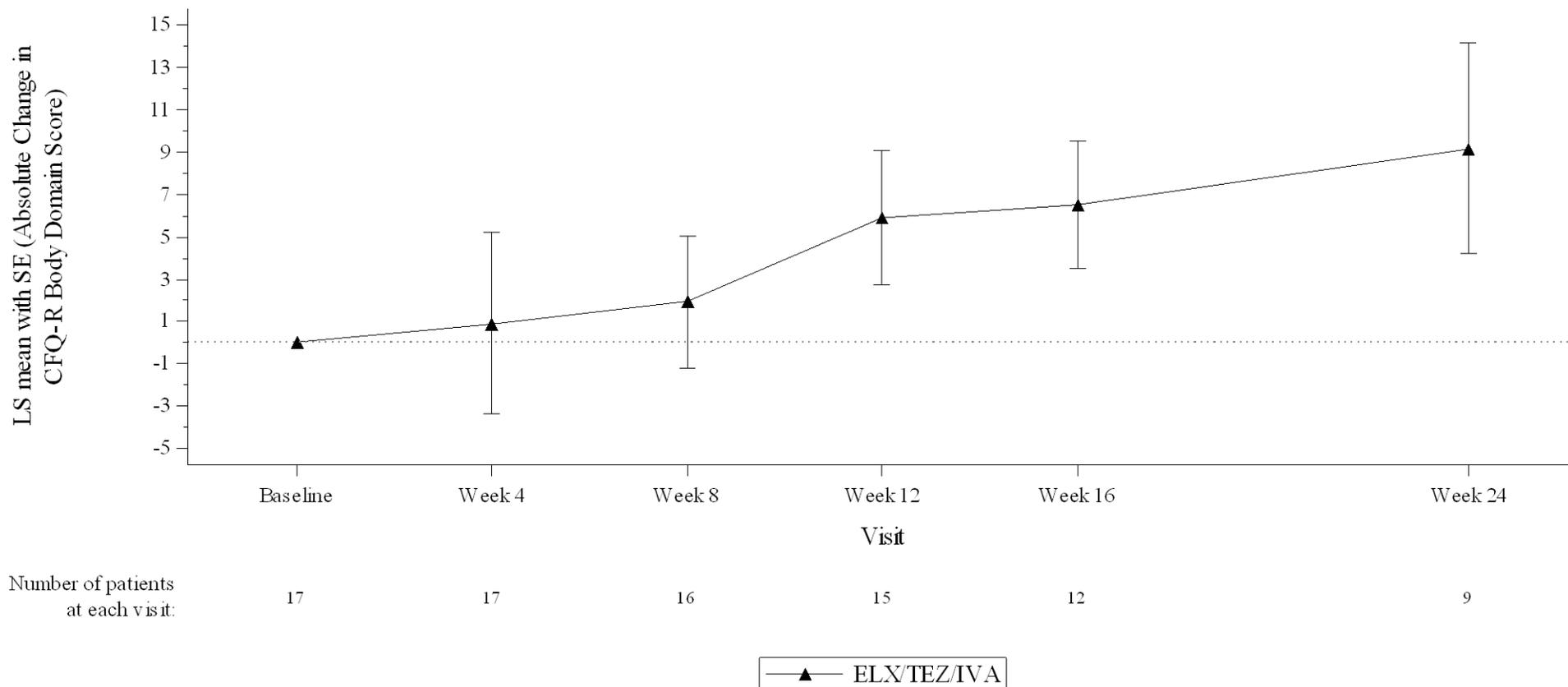
13

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at Baseline ≥ 30 kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

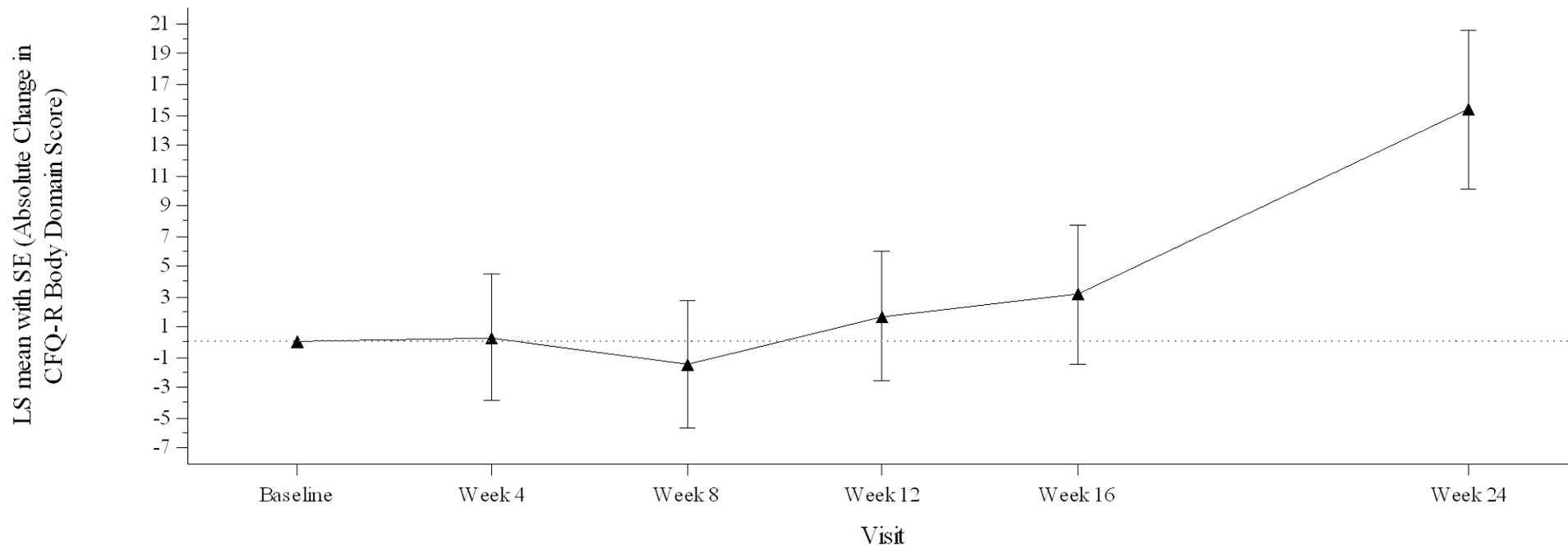
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

Sex = Male



Number of patients
at each visit:

15

15

14

14

10

6

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

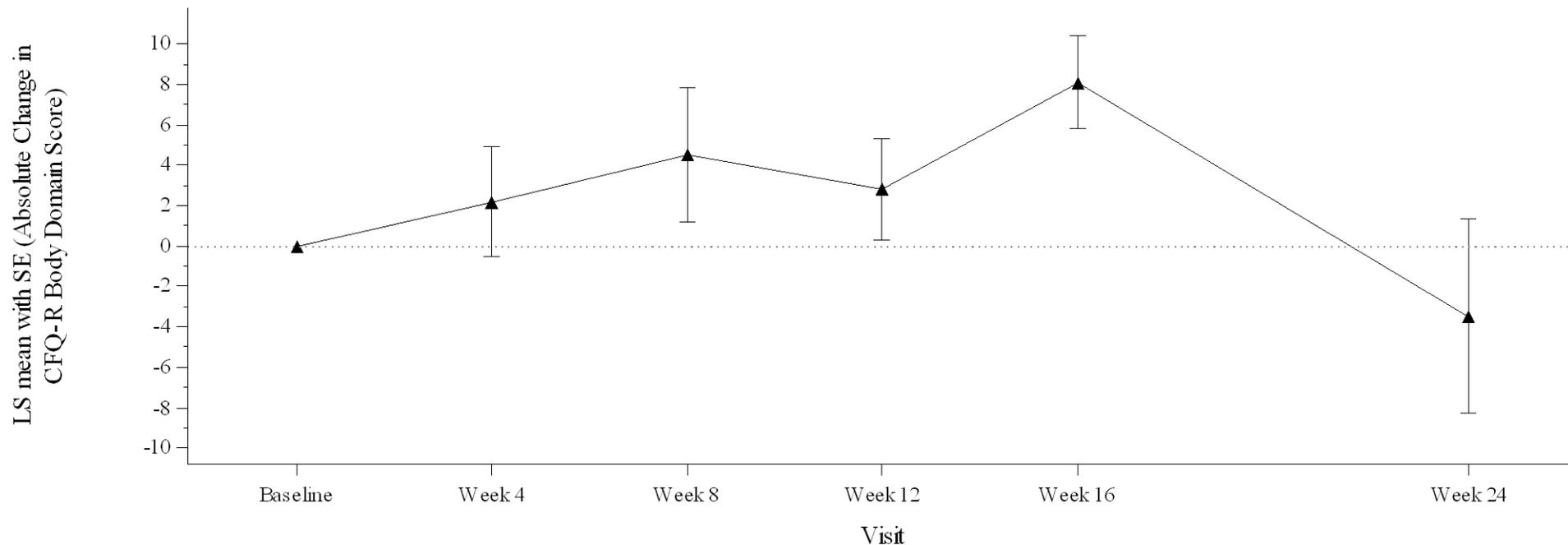
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

Sex = Female



Number of patients
at each visit:

22

21

20

17

14

16

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

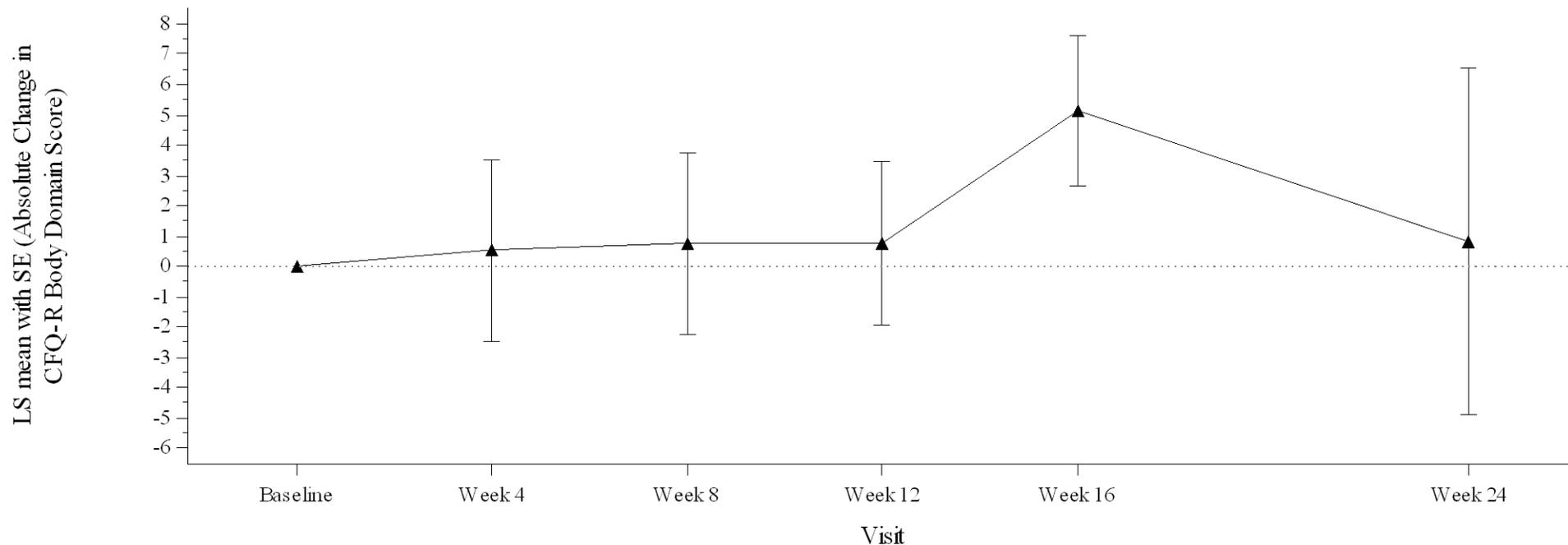
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

Geographic region = North America



Number of patients
at each visit:

27

27

26

26

20

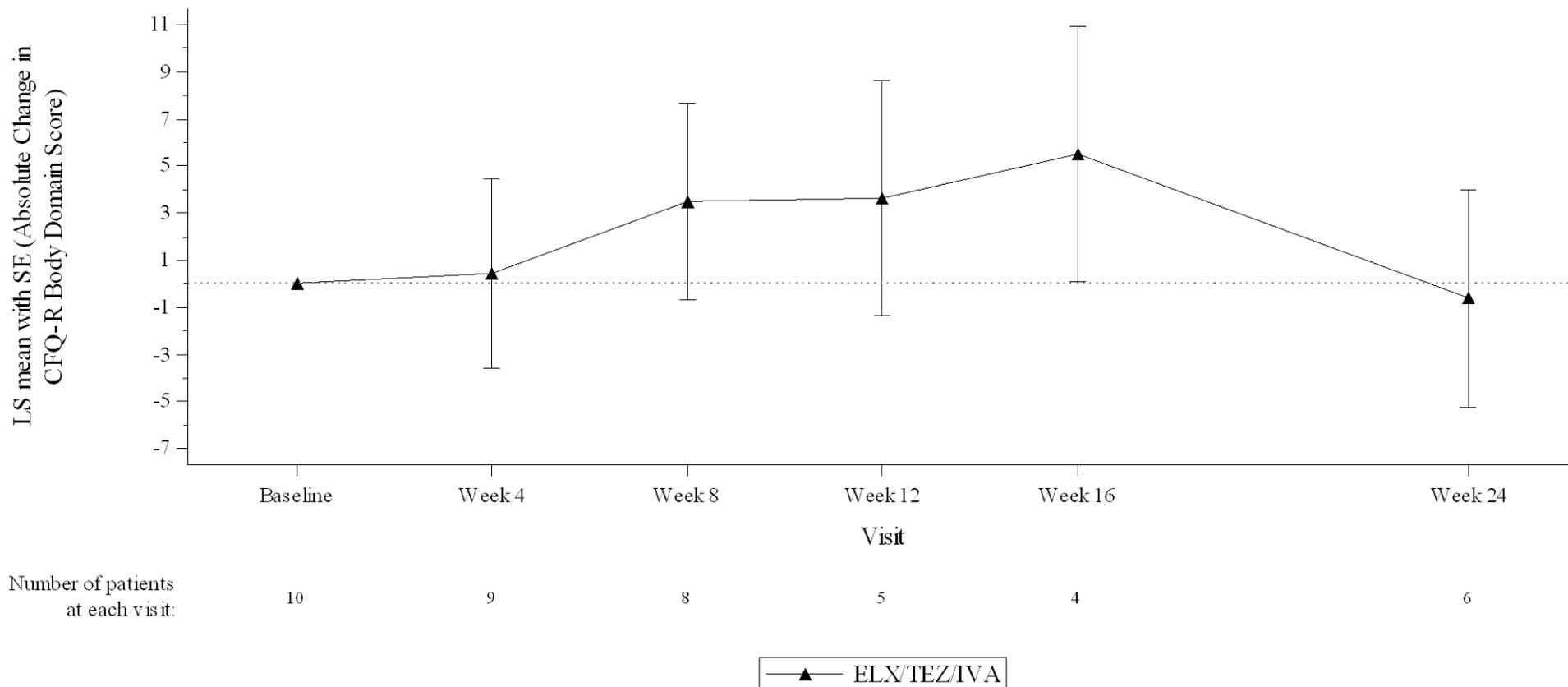
16

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

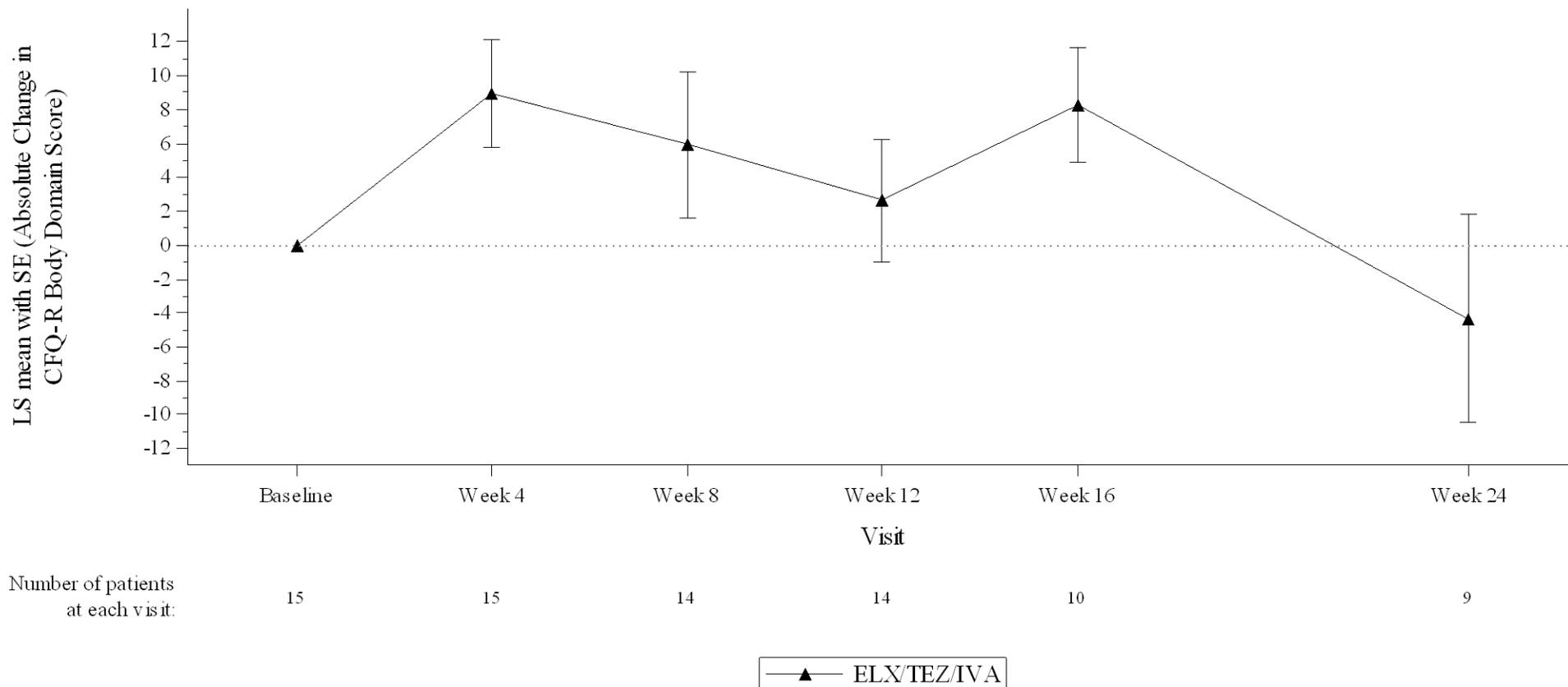
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Body

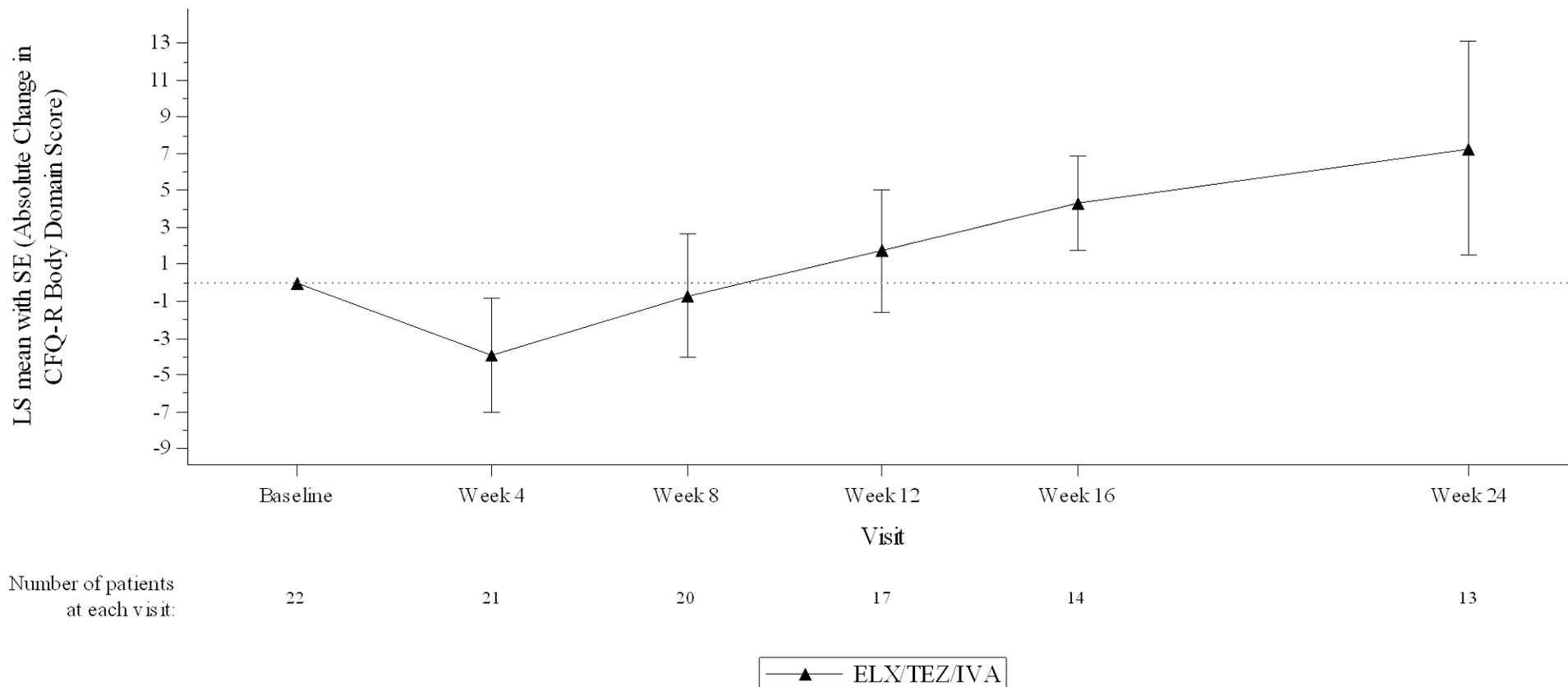
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

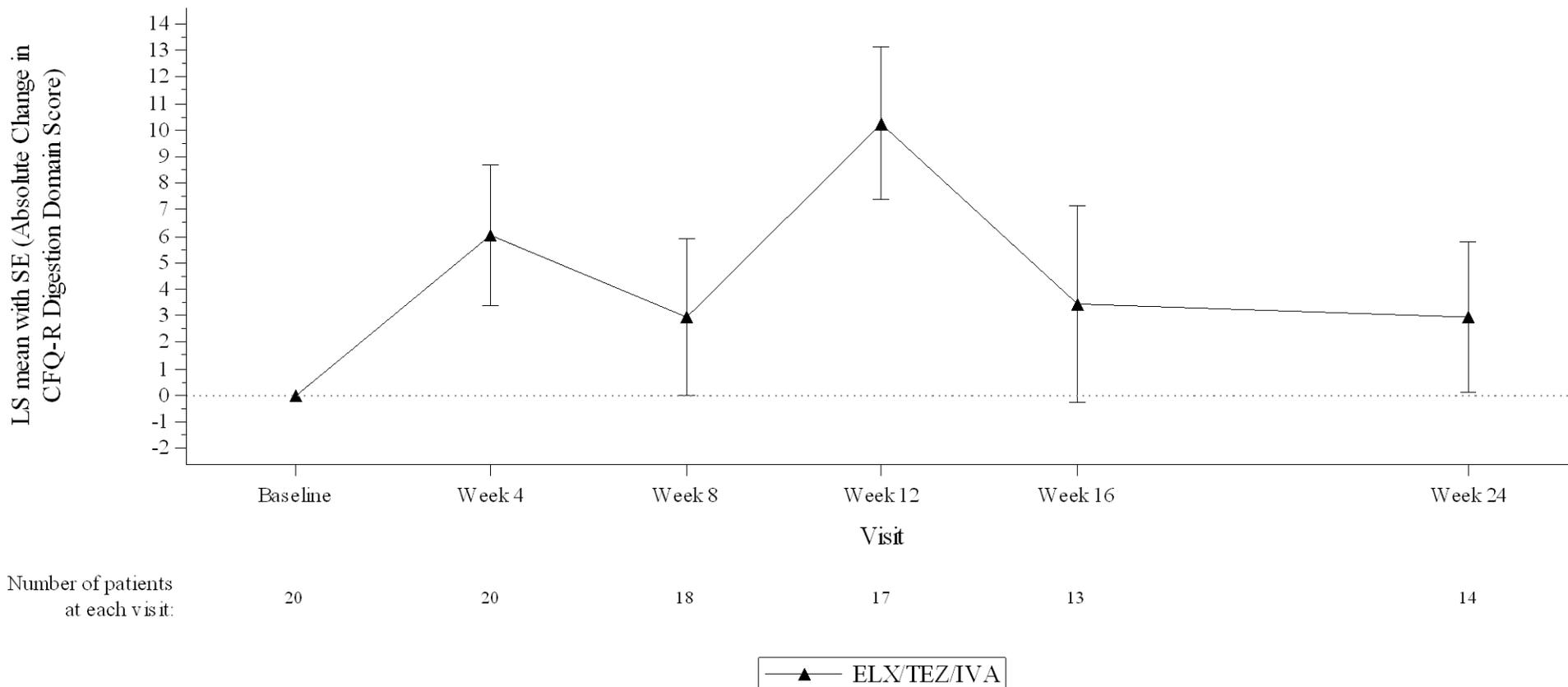
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

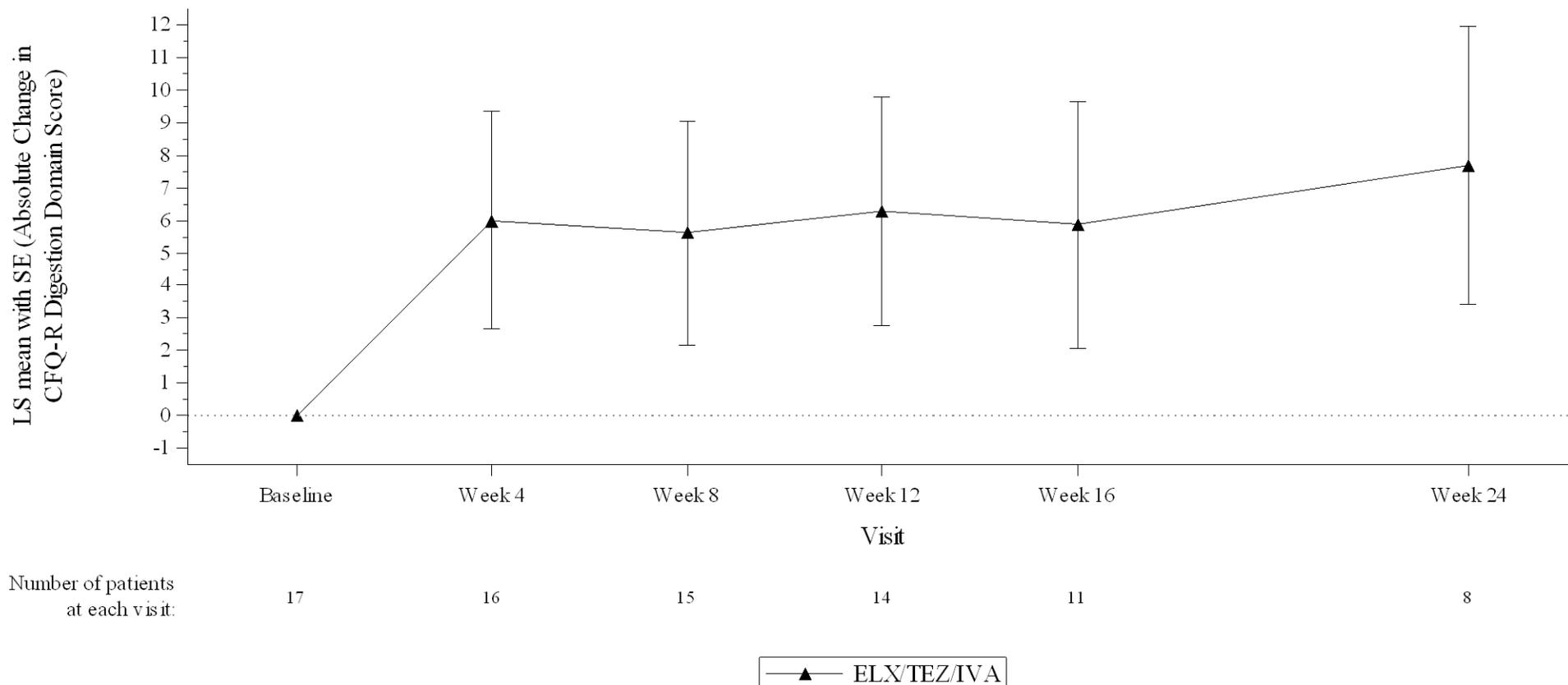
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\f-qs-abs-cfqr-pa-vis-24wks-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 10:21

Figure 2.2.2.11.4

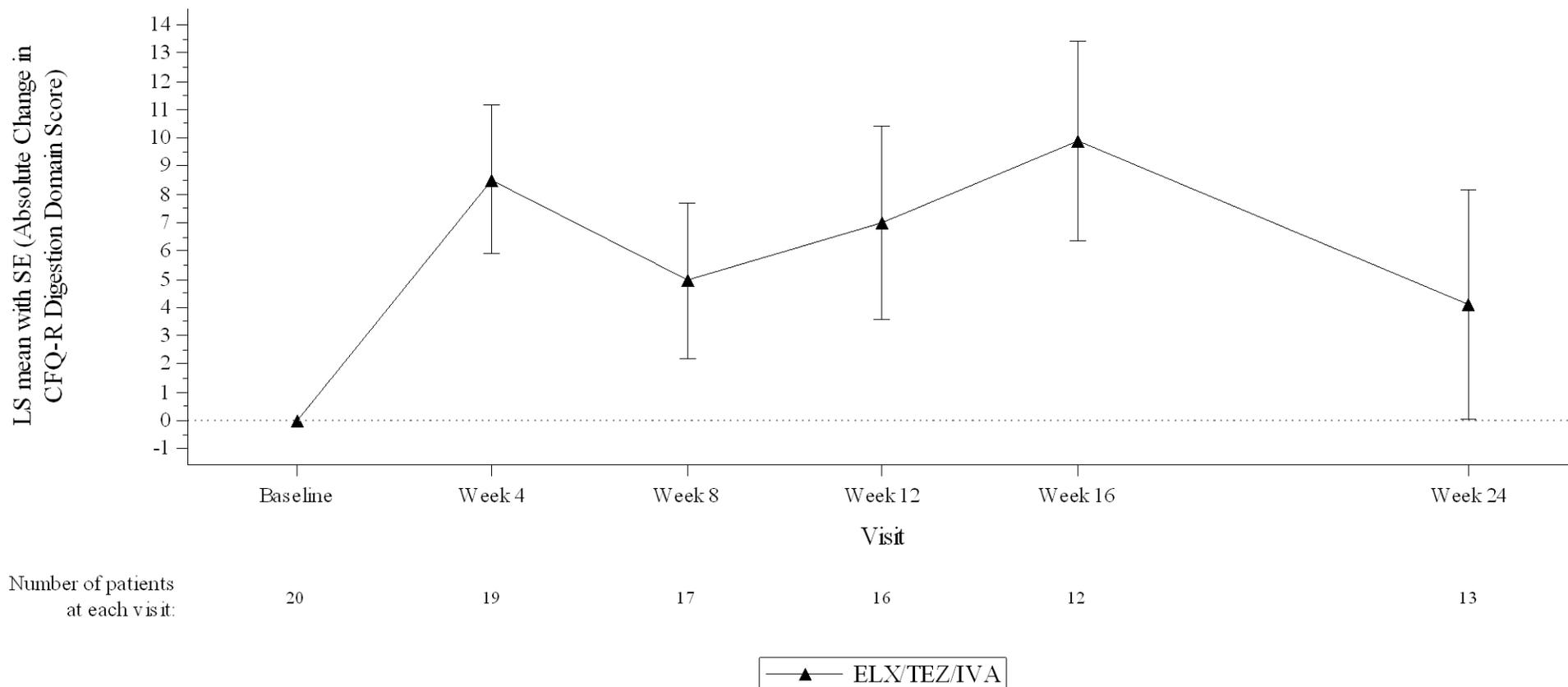
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\f-qs-abs-cfqr-pa-vis-24wks-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 10:21

Figure 2.2.2.11.4

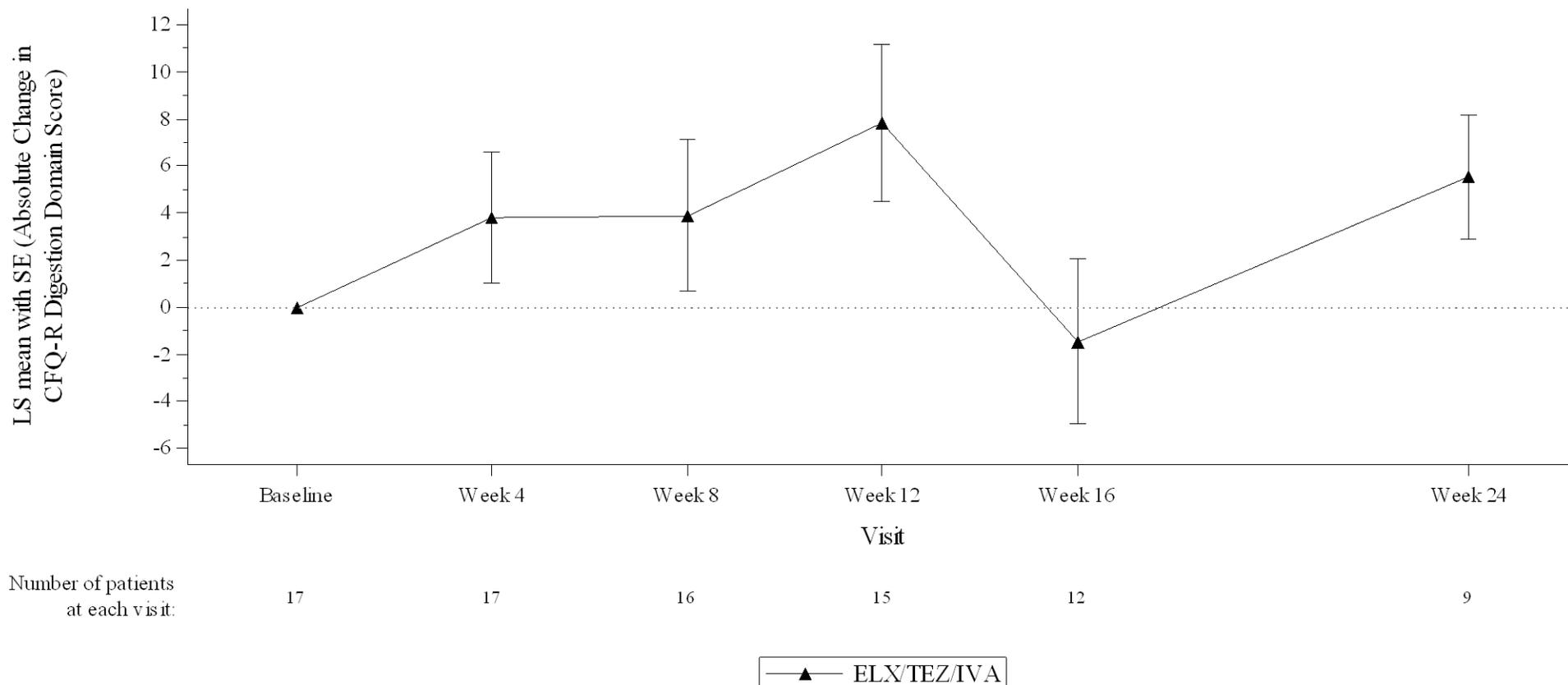
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

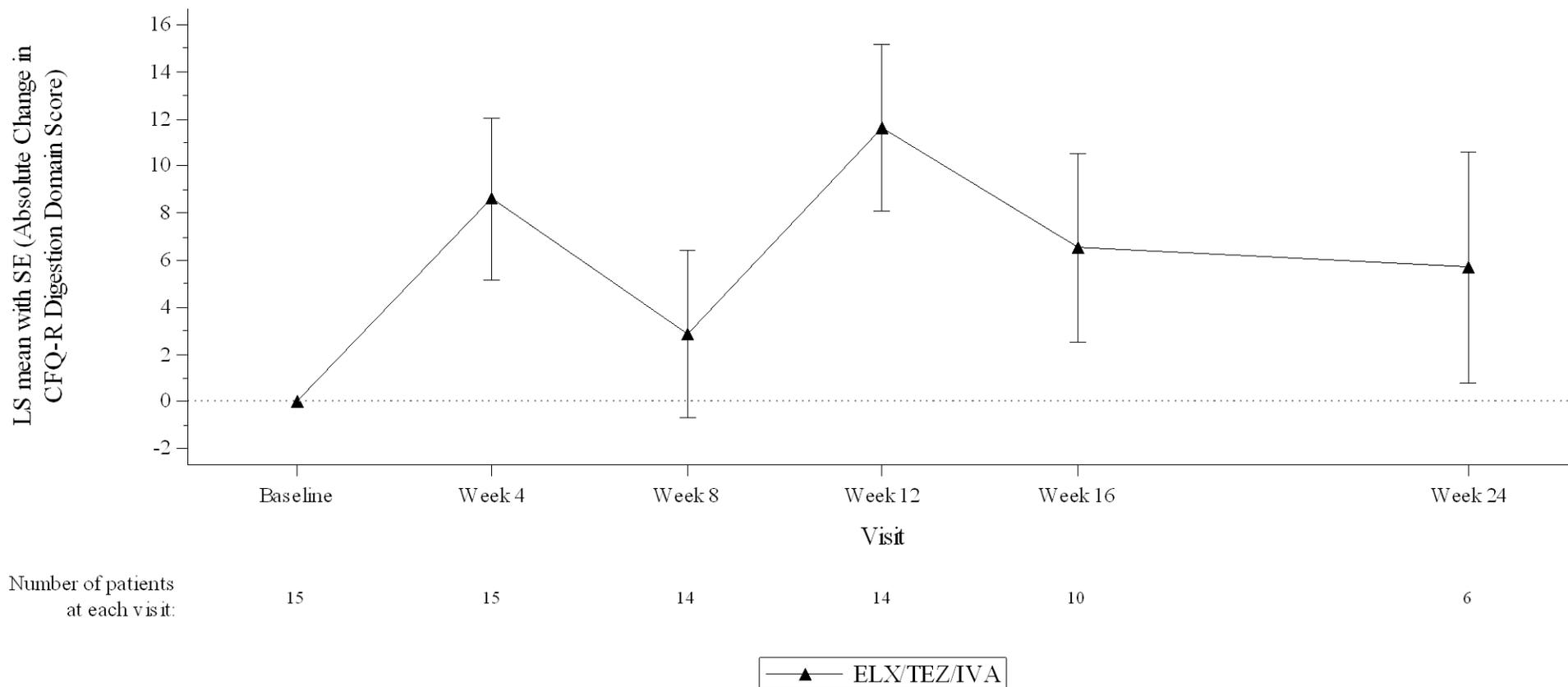
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at Baseline ≥30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

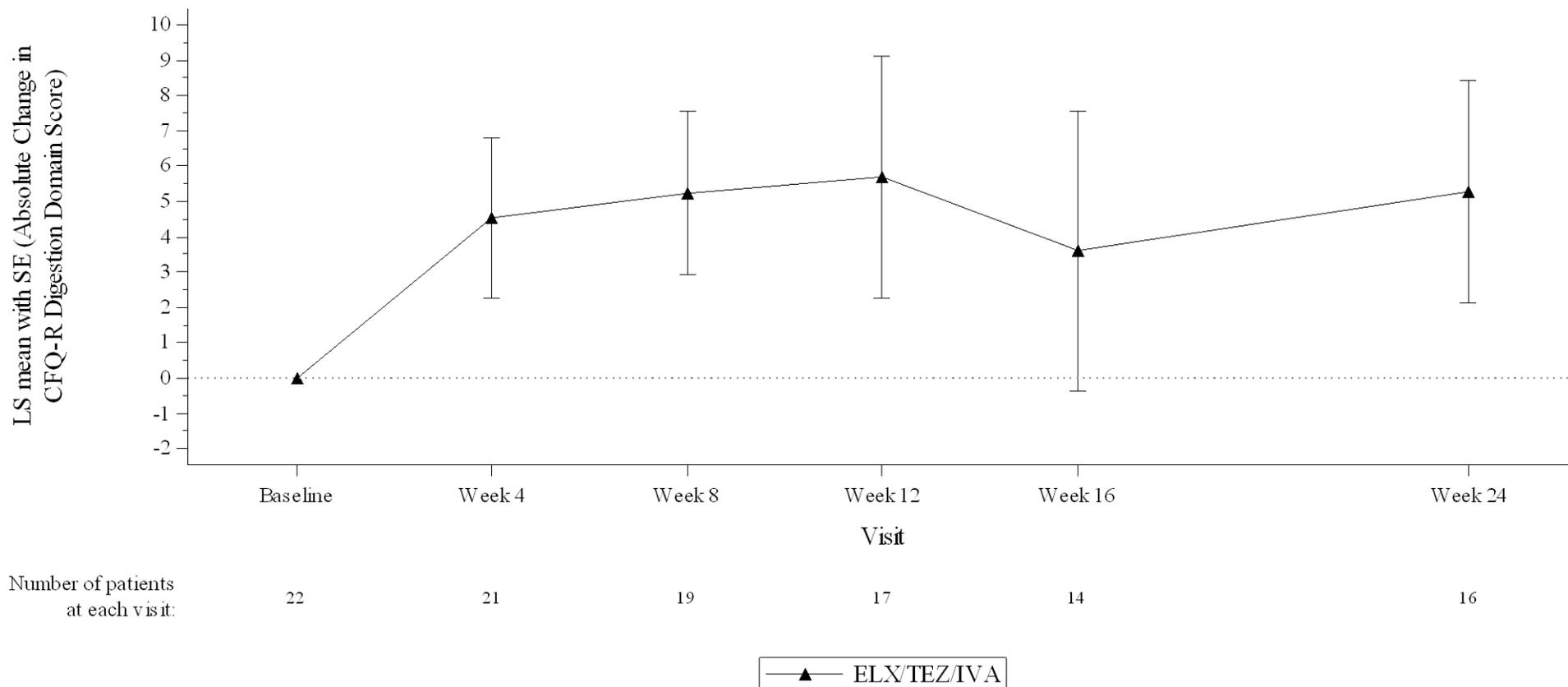
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

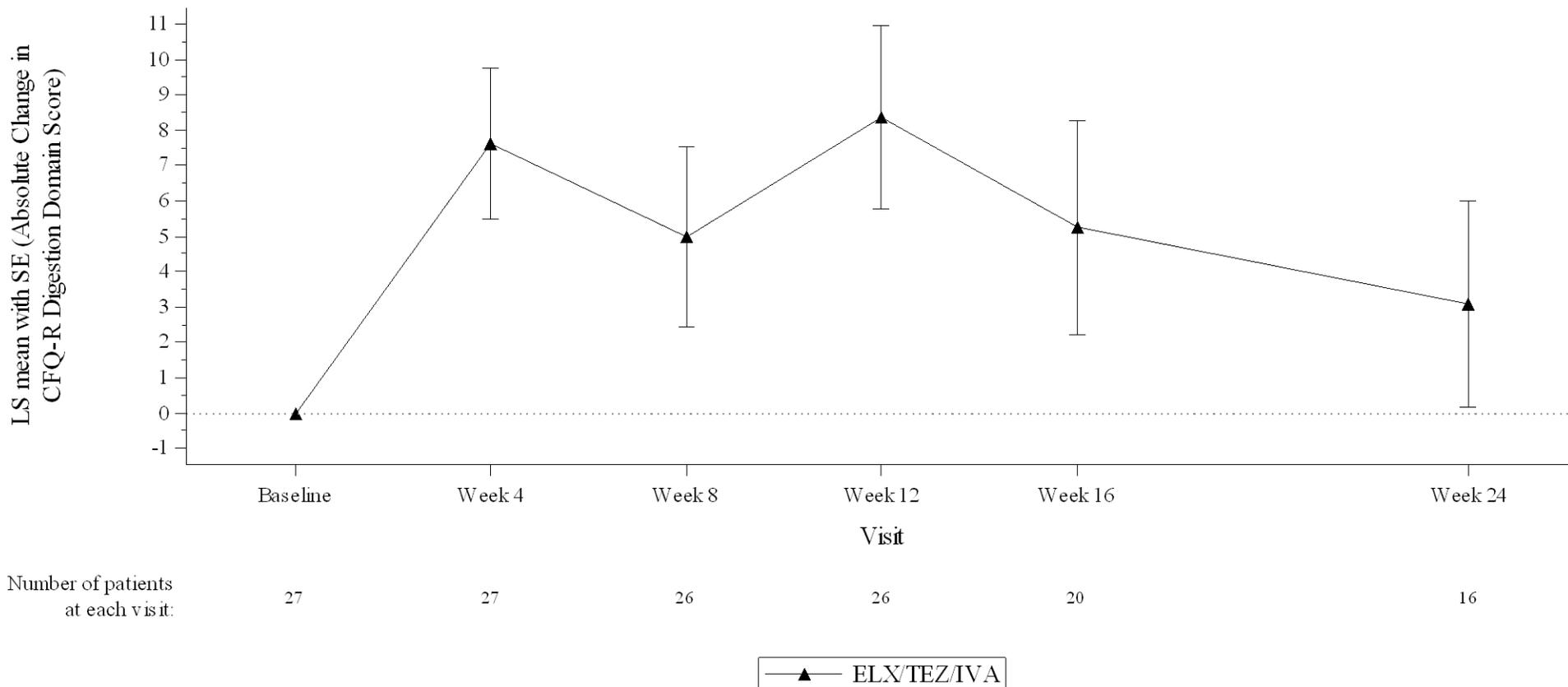
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

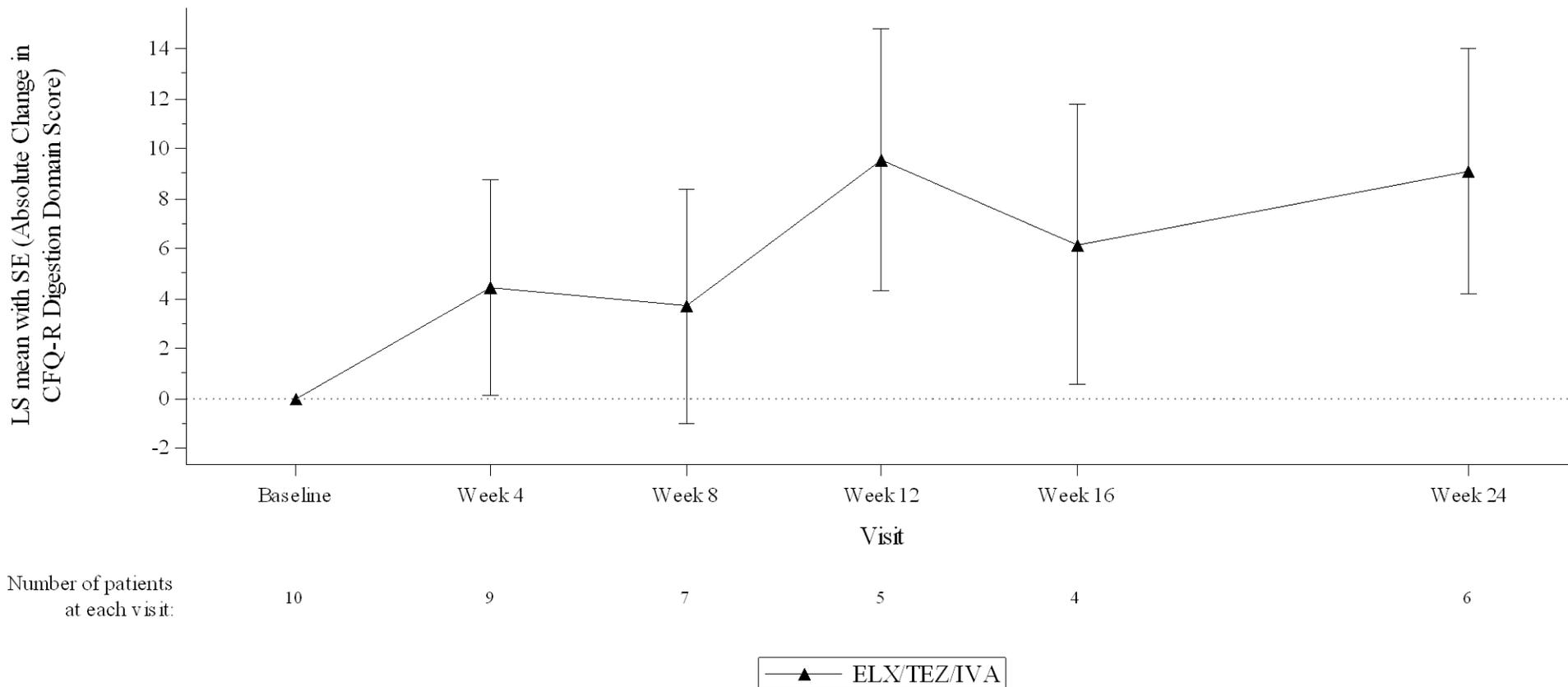
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\f-qs-abs-cfqr-pa-vis-24wks-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 10:21

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\f-qs-abs-cfqr-pa-vis-24wks-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 10:21

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

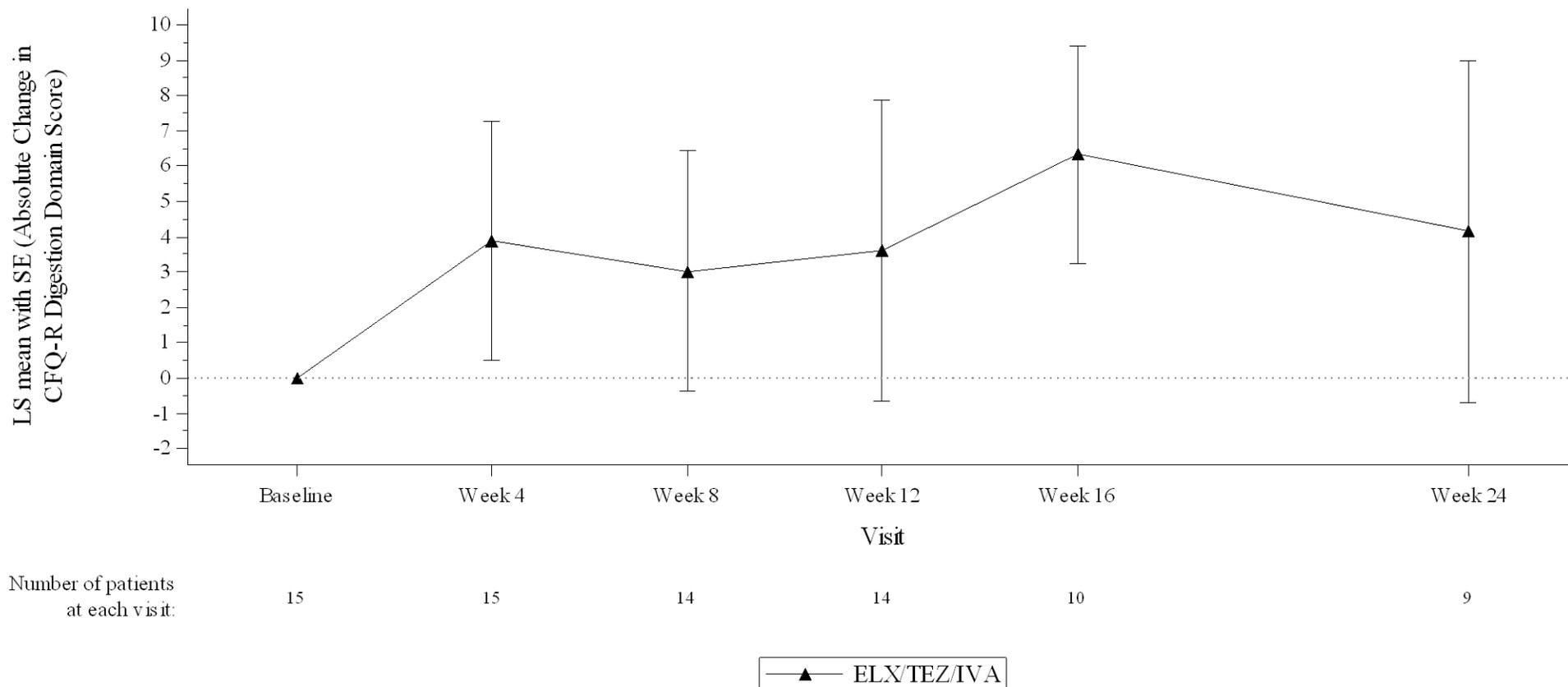
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

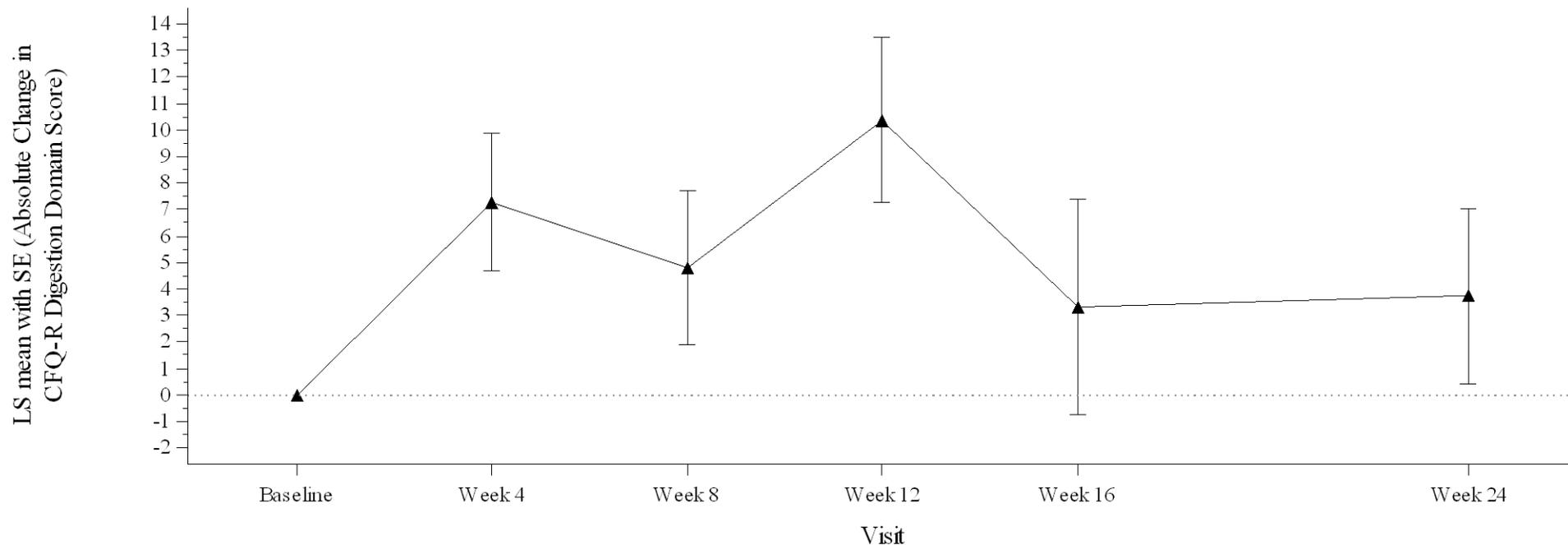
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Digestion

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



Number of patients
at each visit:

22

21

19

17

14

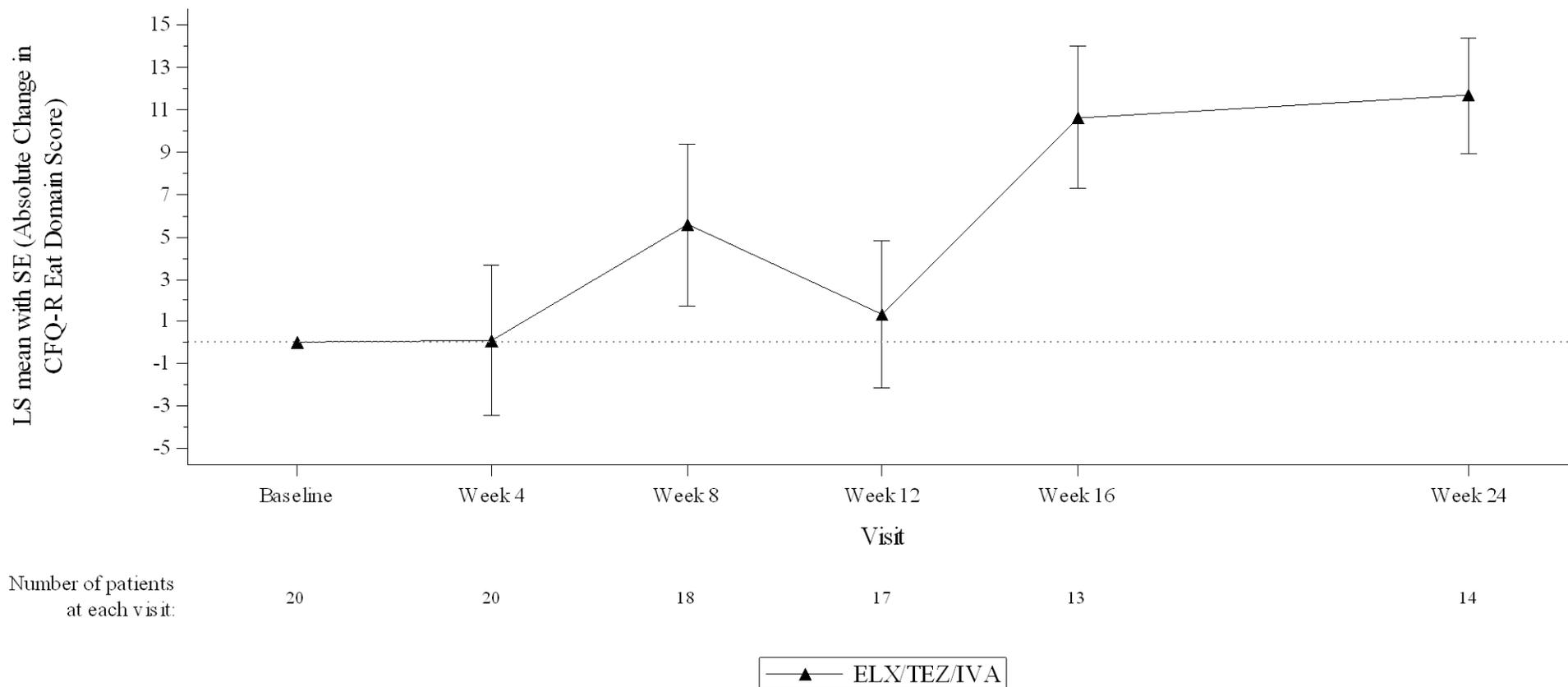
13

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

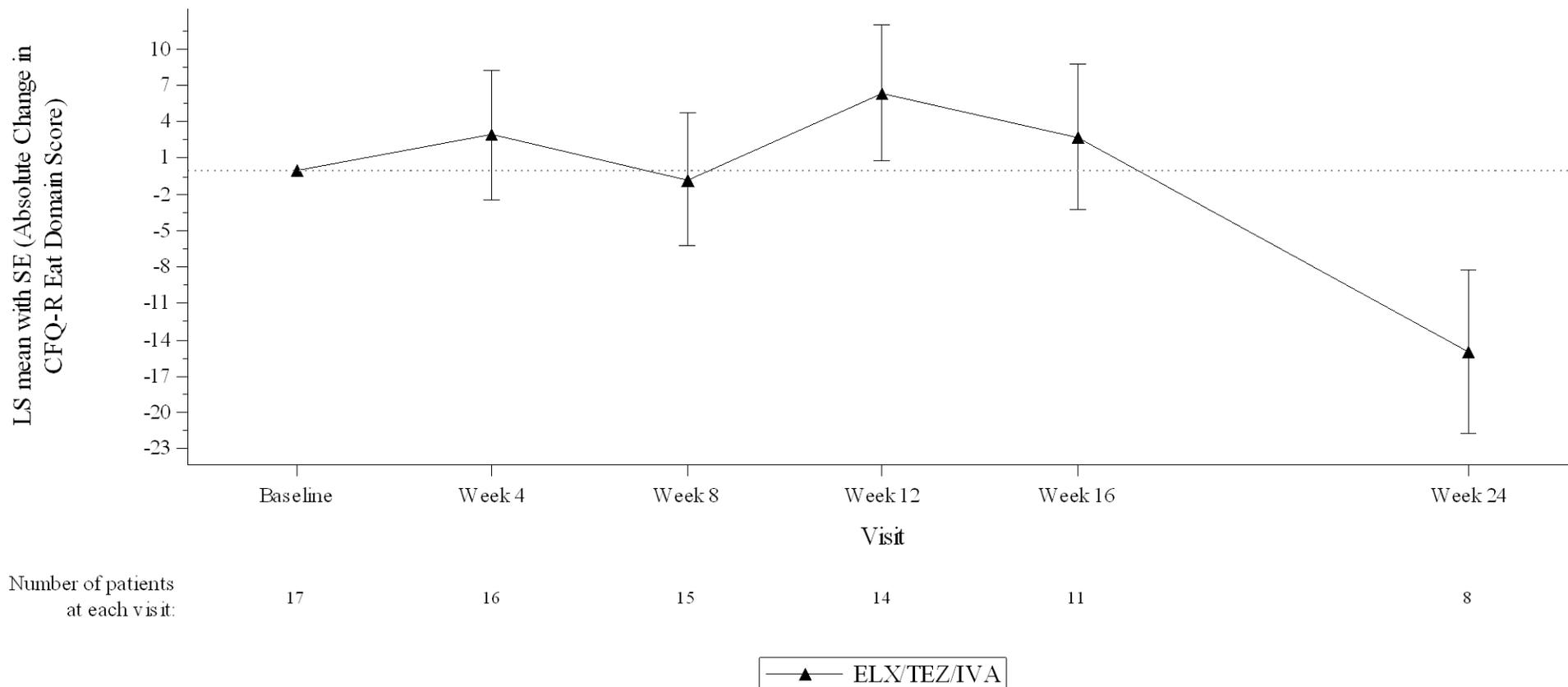
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

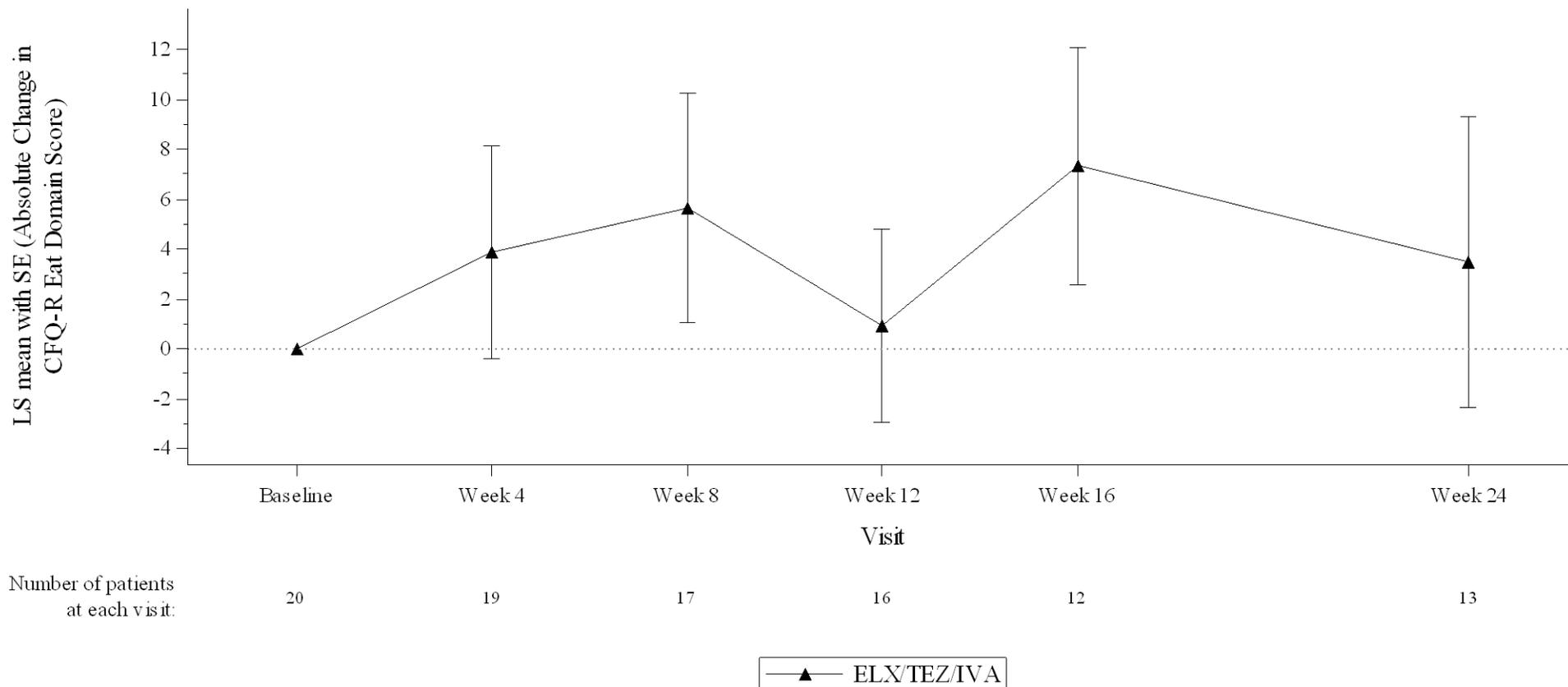
Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

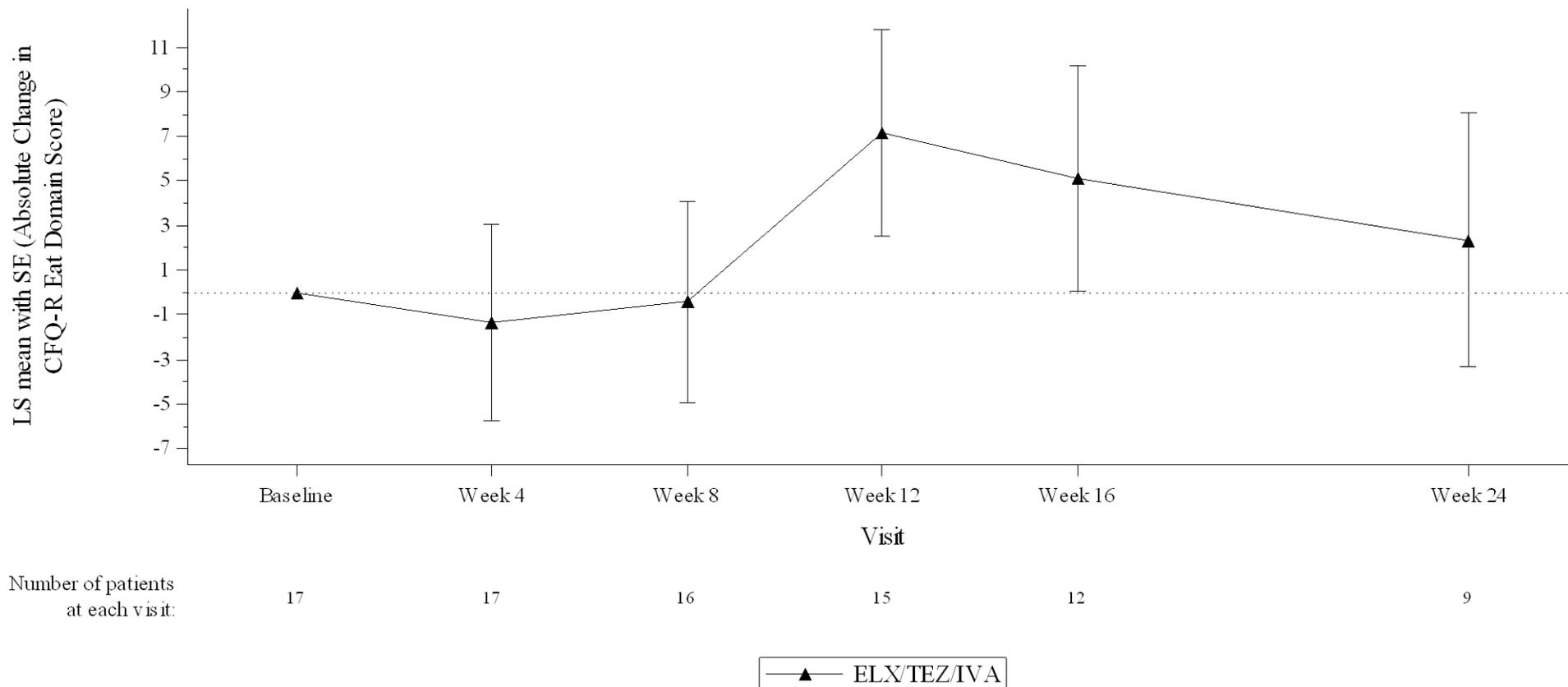
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Weight at Baseline ≥ 30 kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

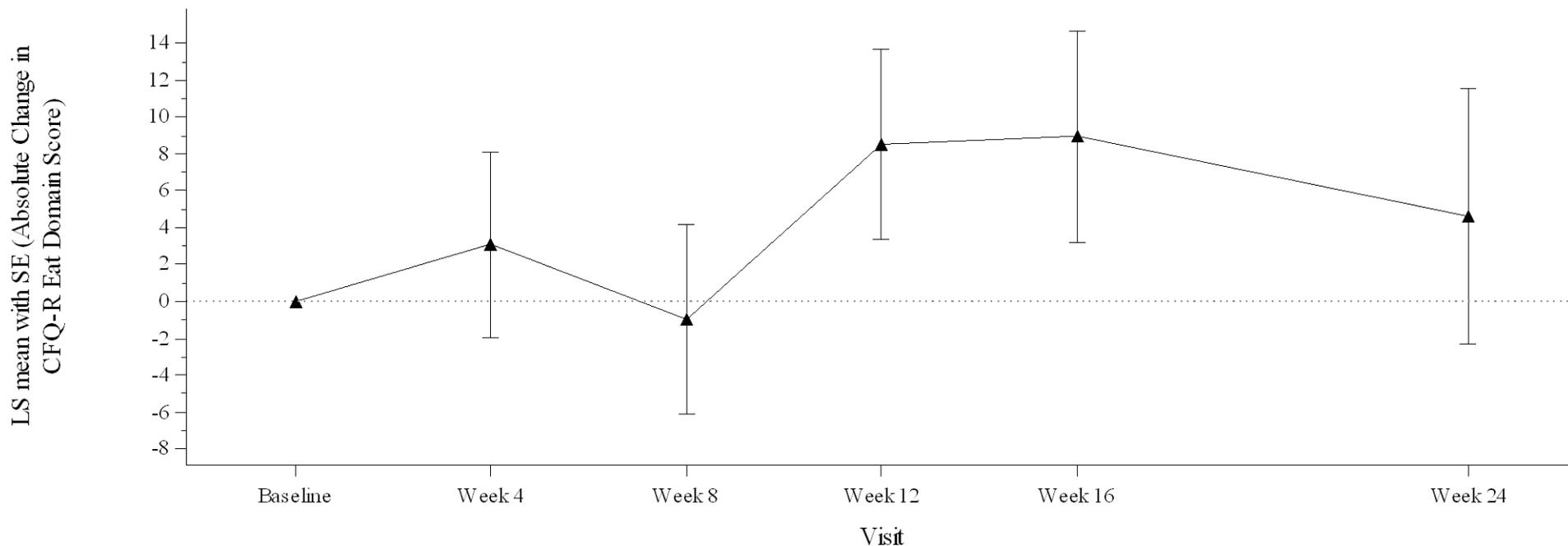
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Sex = Male



Number of patients
at each visit:

15

15

14

14

10

6

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

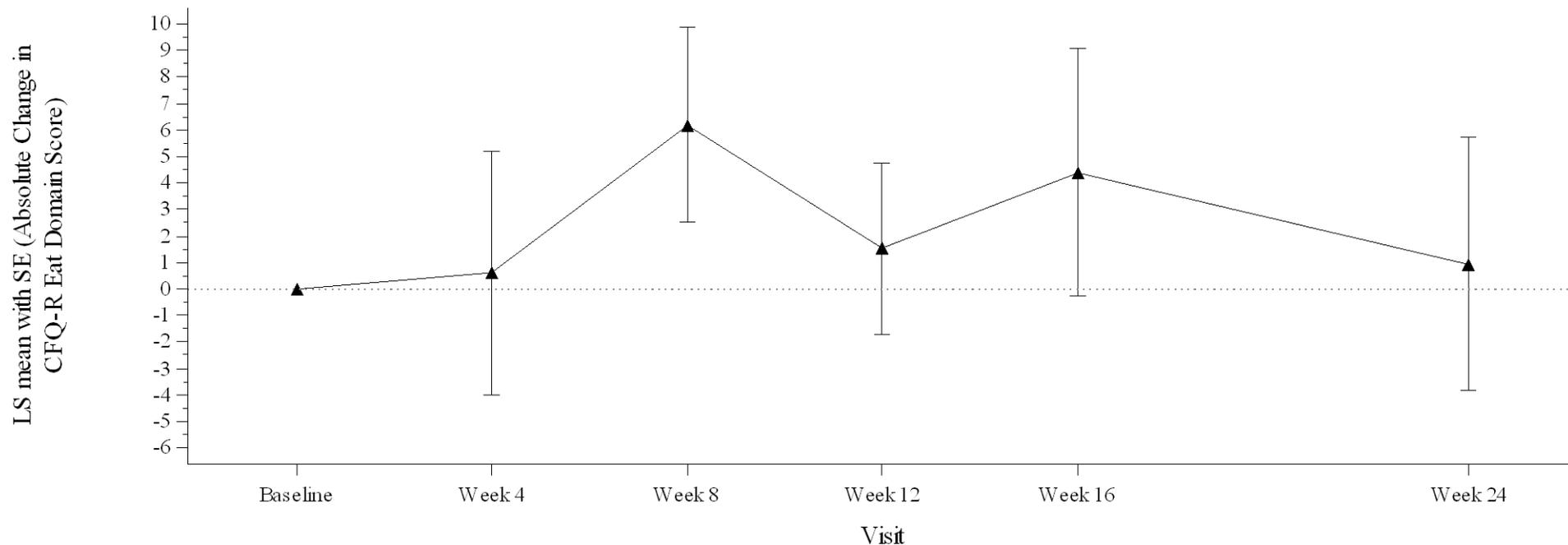
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Sex = Female



Number of patients
at each visit:

22

21

19

17

14

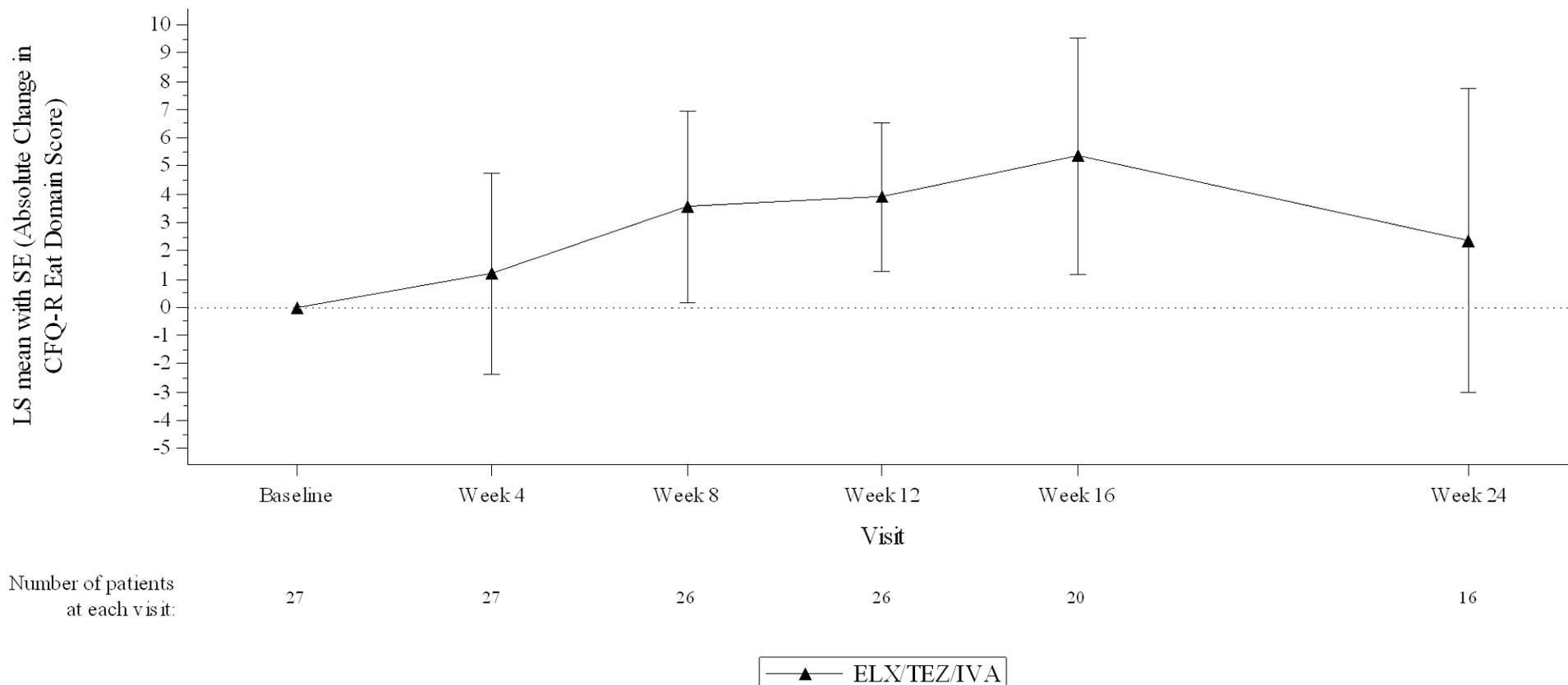
16

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

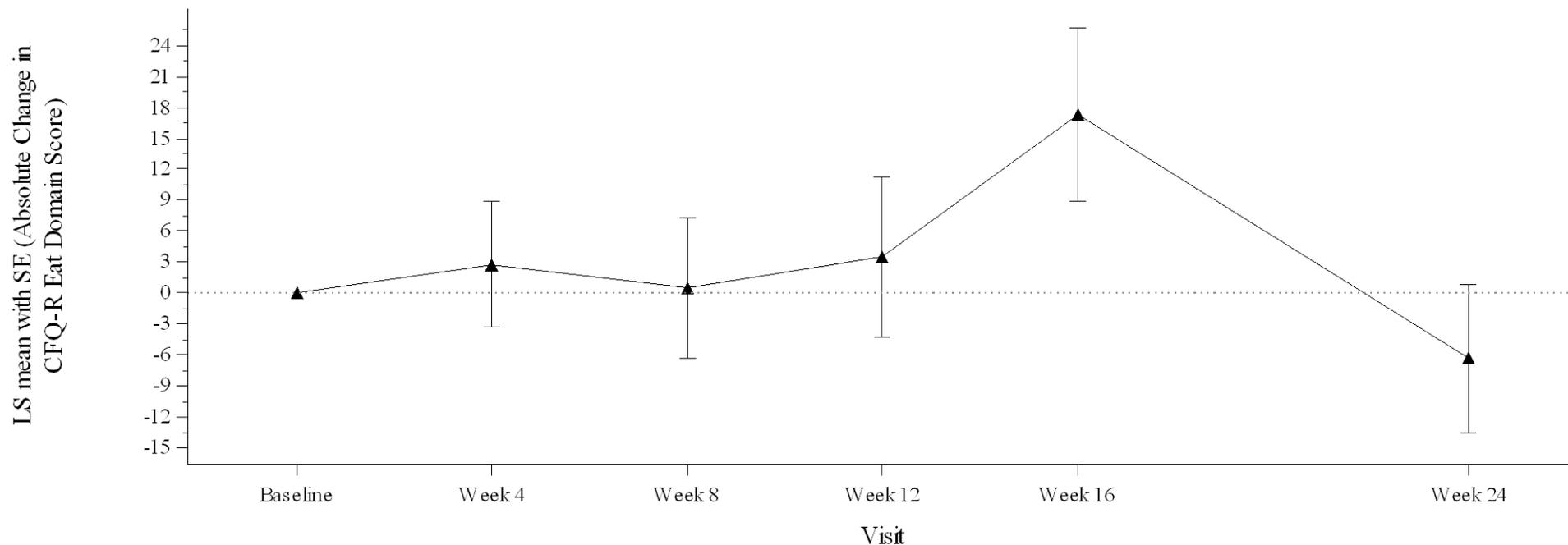
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Geographic region = Europe (including Australia)



Number of patients
at each visit:

10

9

7

5

4

6

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

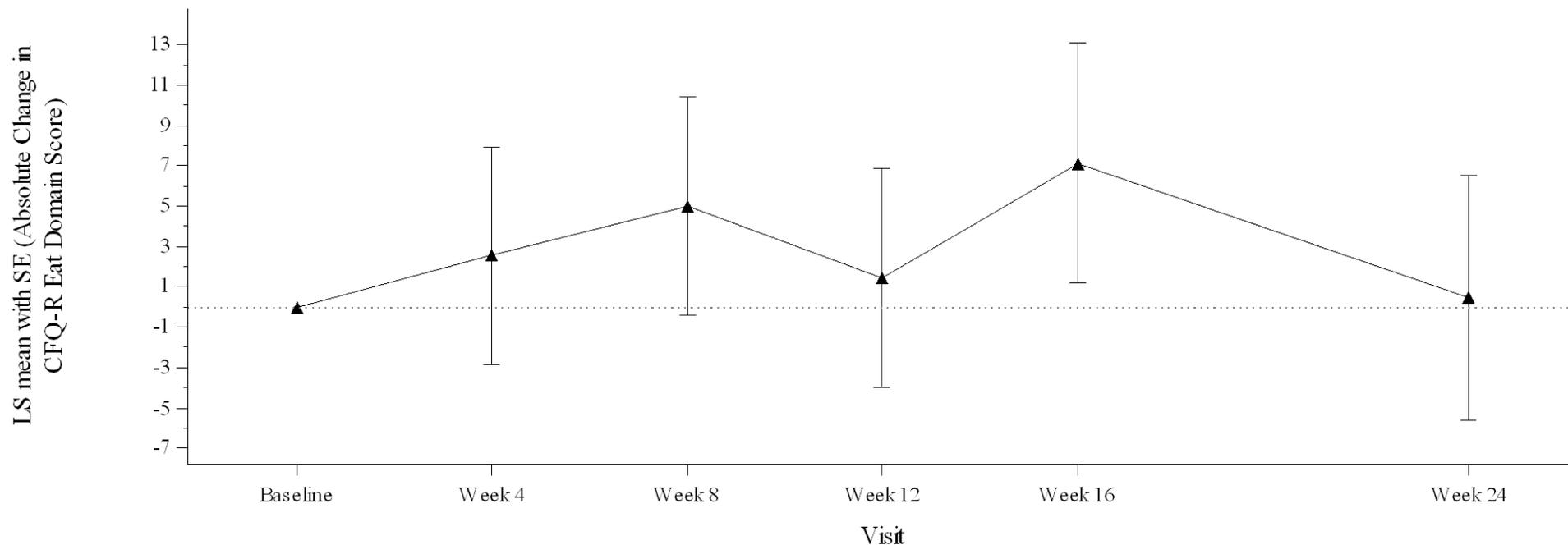
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Eat

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



Number of patients
at each visit:

15

15

14

14

10

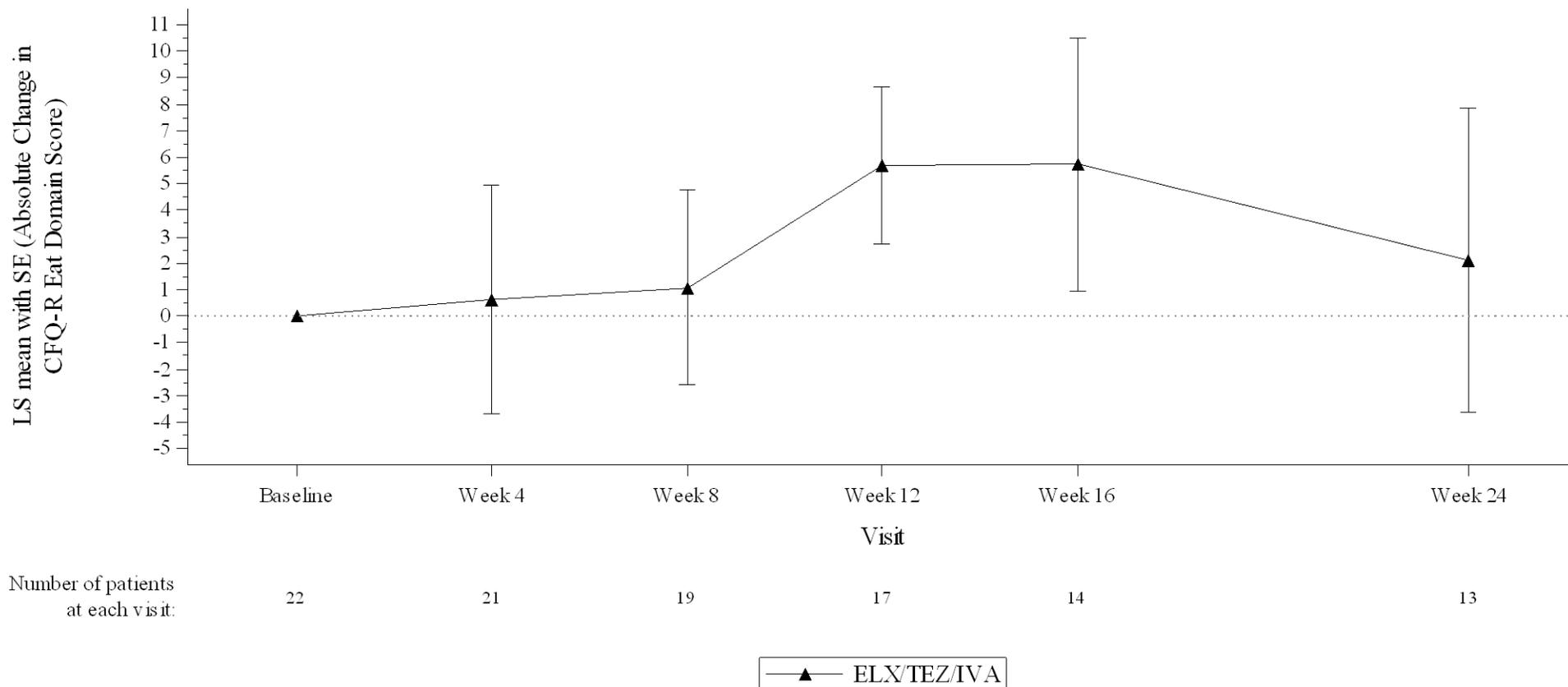
9

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

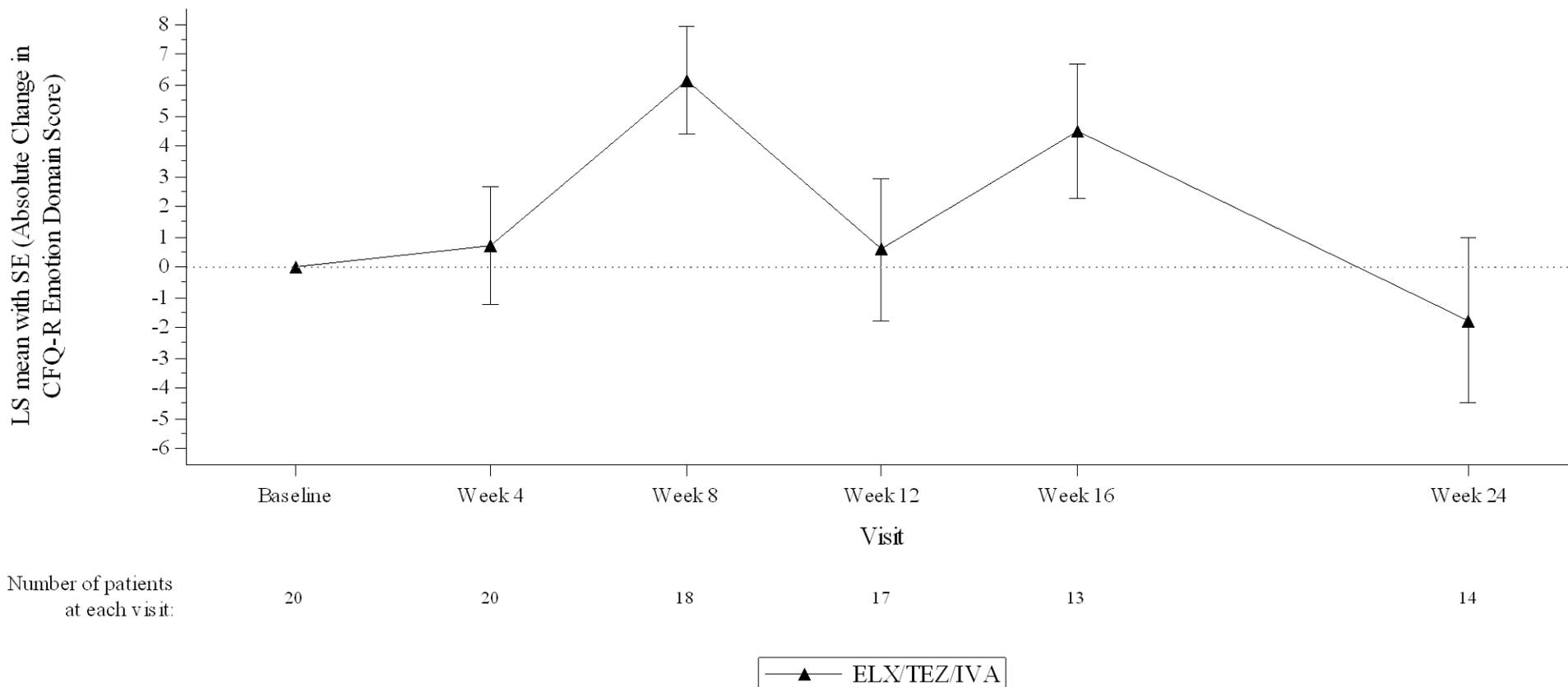
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

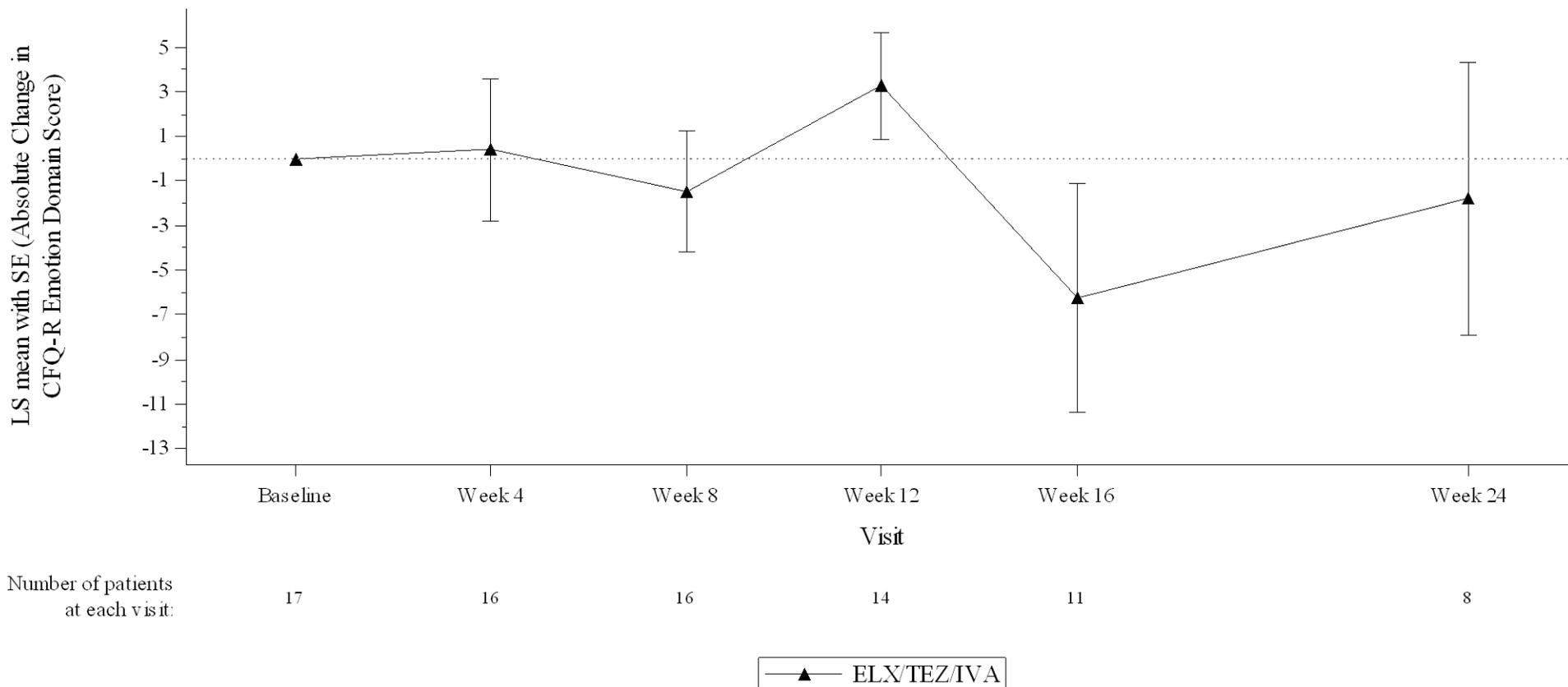
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\f-qs-abs-cfqr-pa-vis-24wks-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 10:21

Figure 2.2.2.11.4

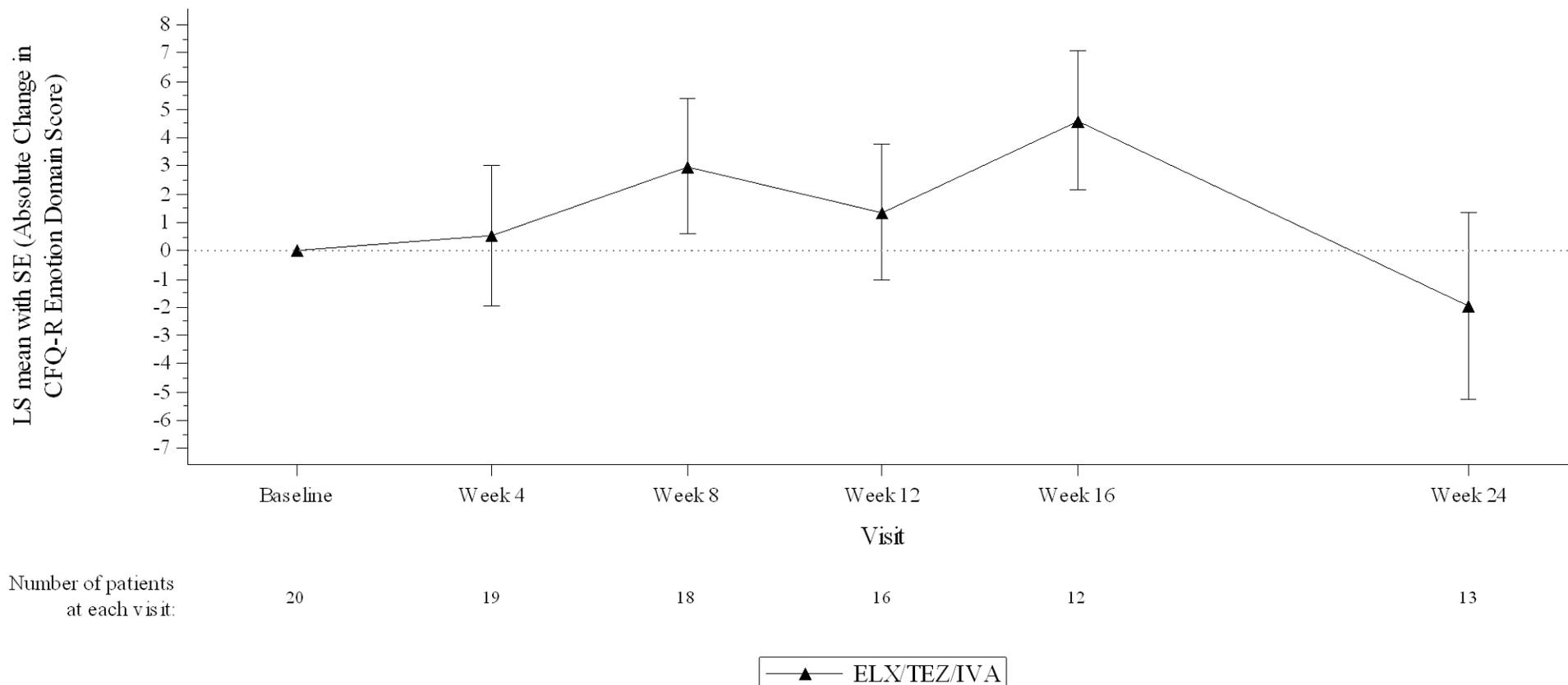
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

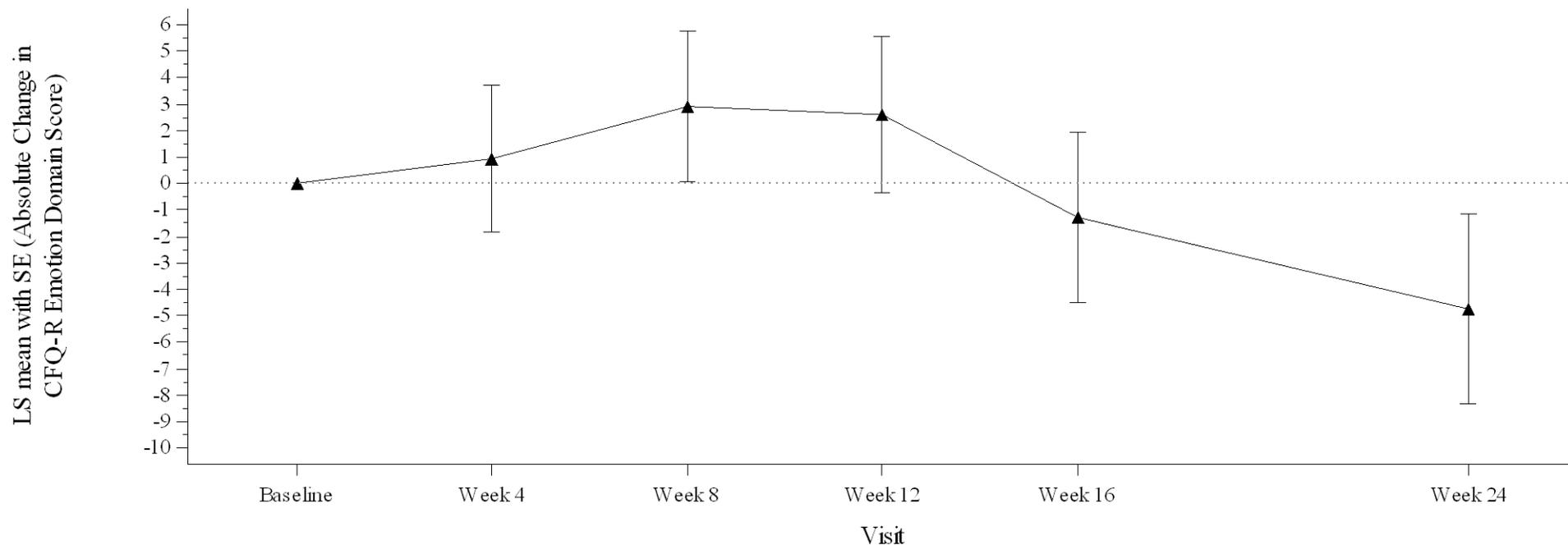
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at Baseline ≥ 30 kg



Number of patients
at each visit:

17

17

16

15

12

9

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

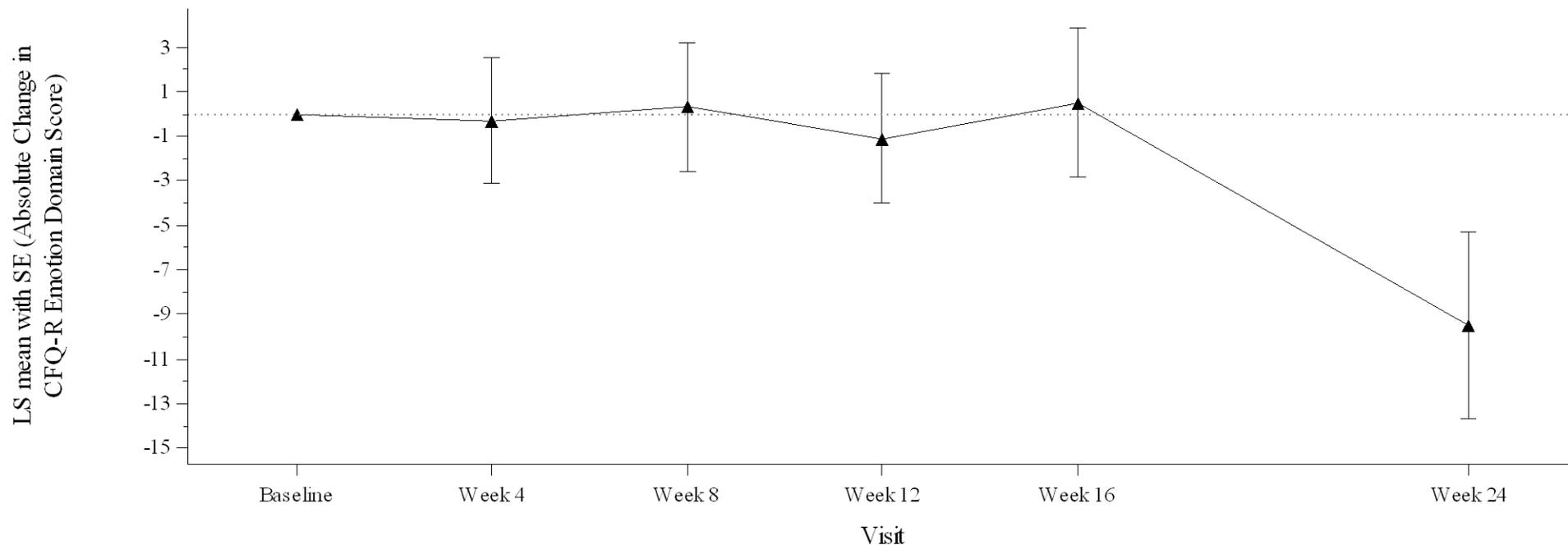
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Sex = Male



Number of patients
at each visit:

15

15

14

14

10

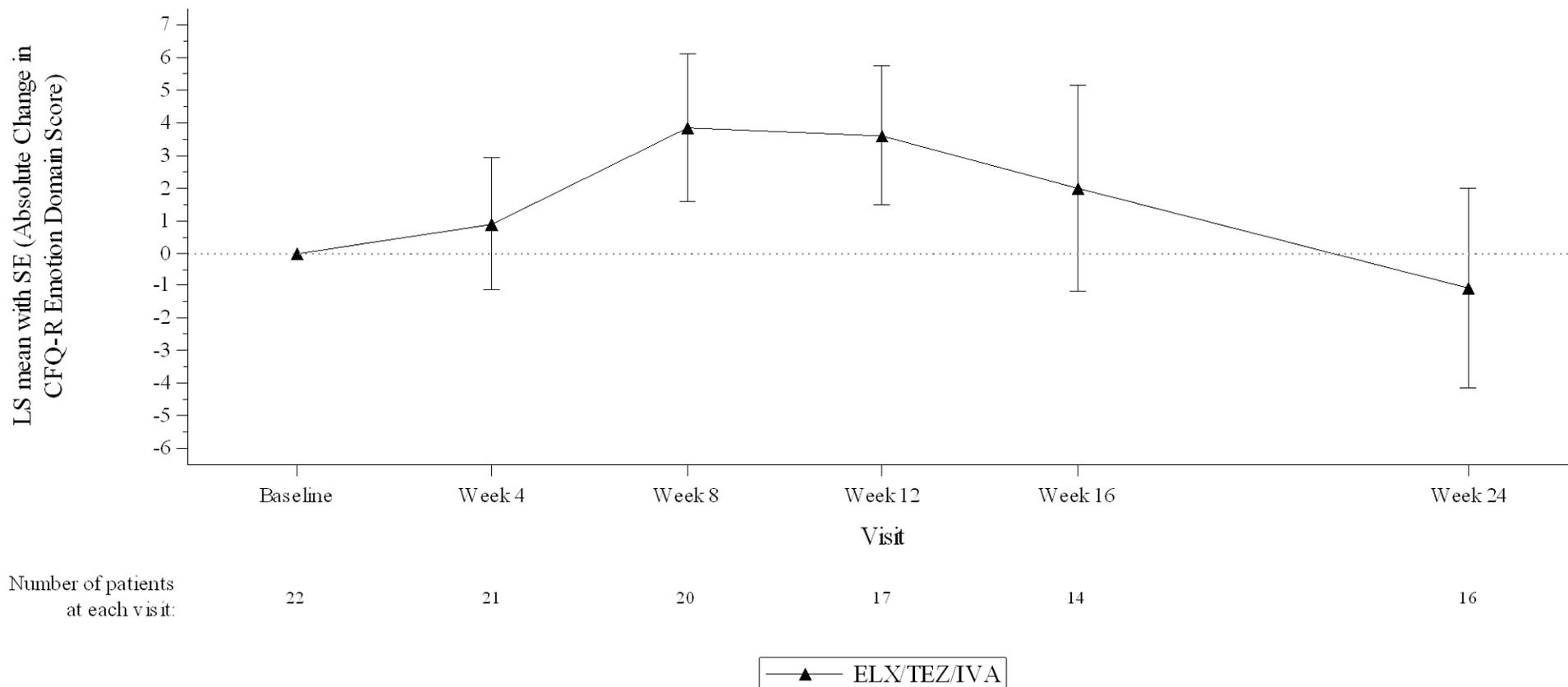
6

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

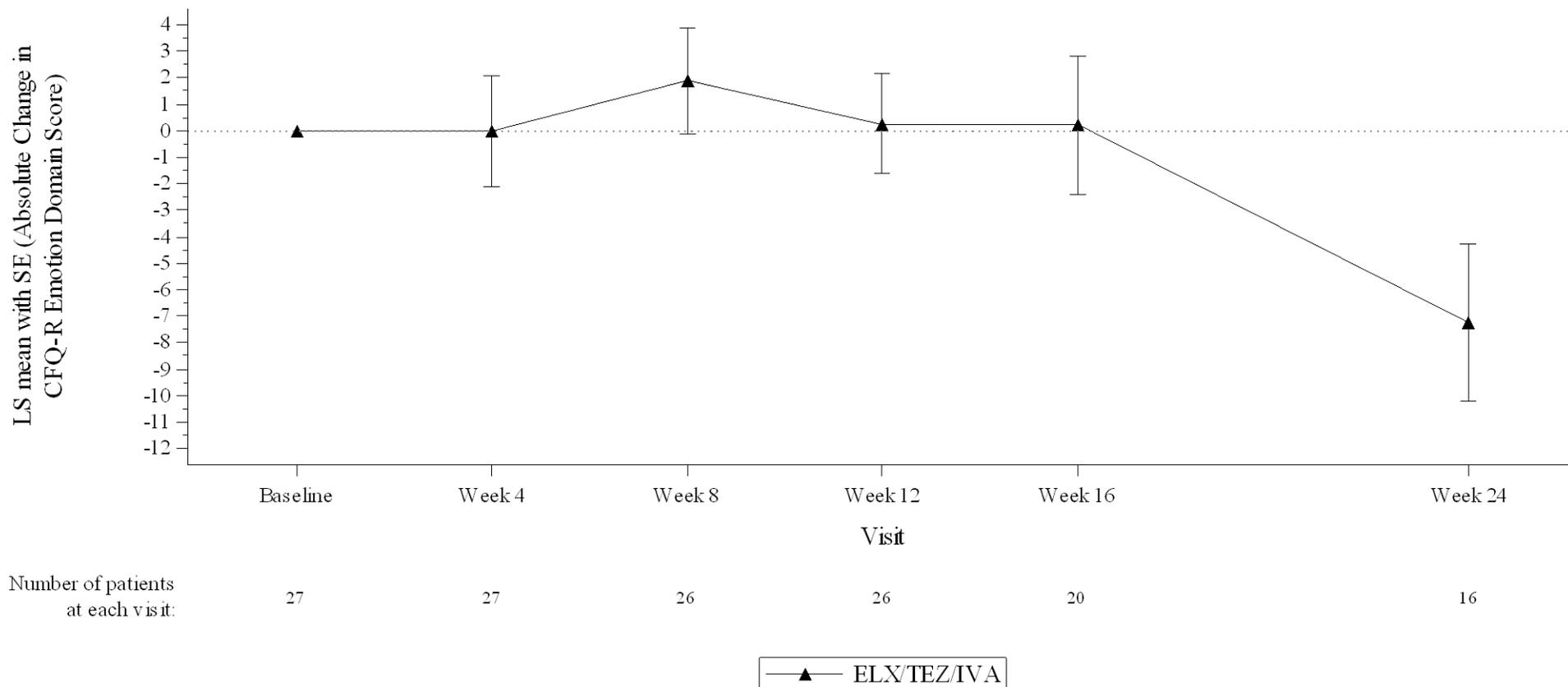
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

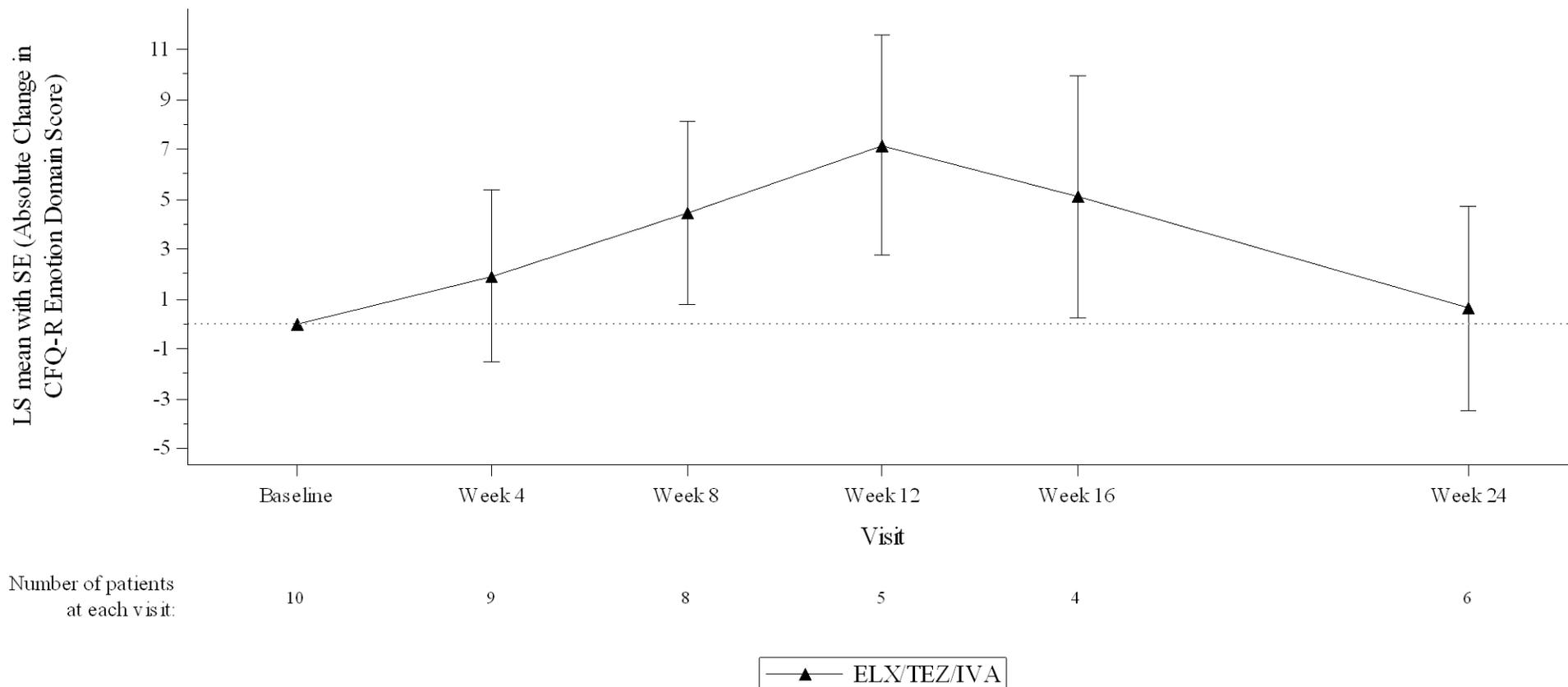
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

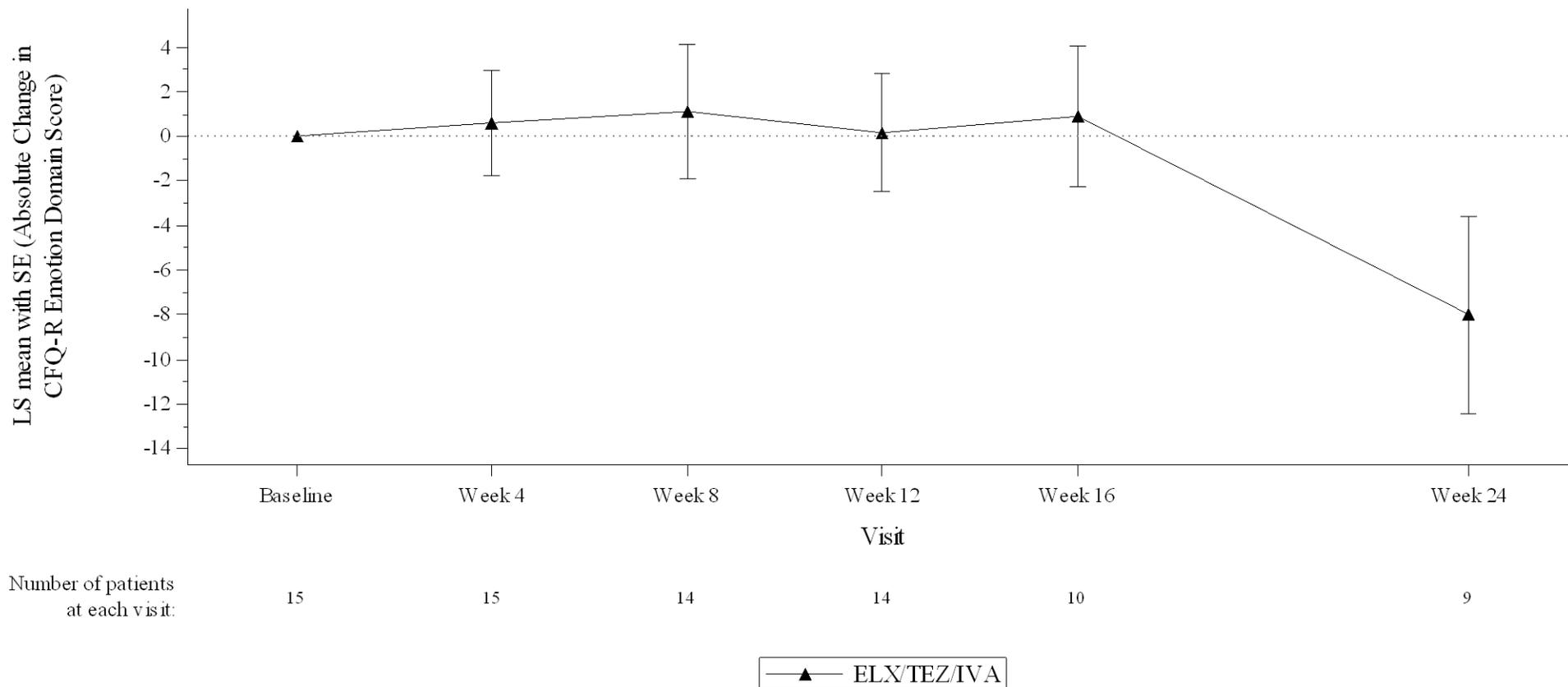
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

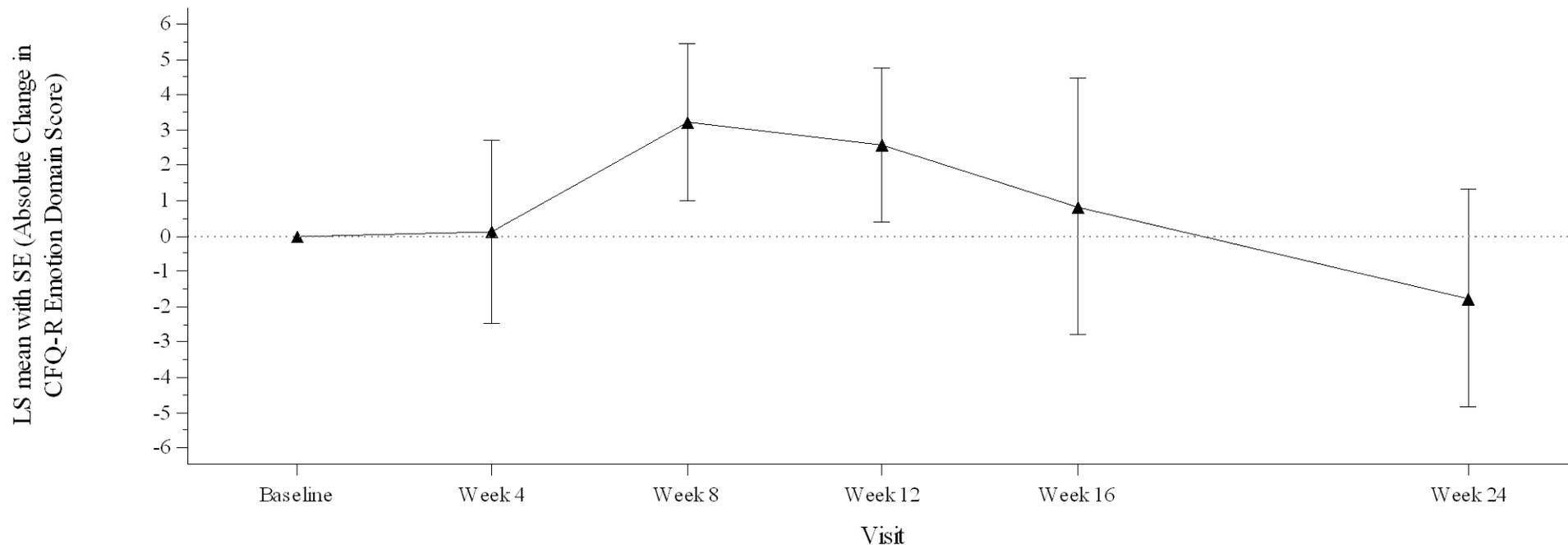
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



Number of patients
at each visit:

22

21

20

17

14

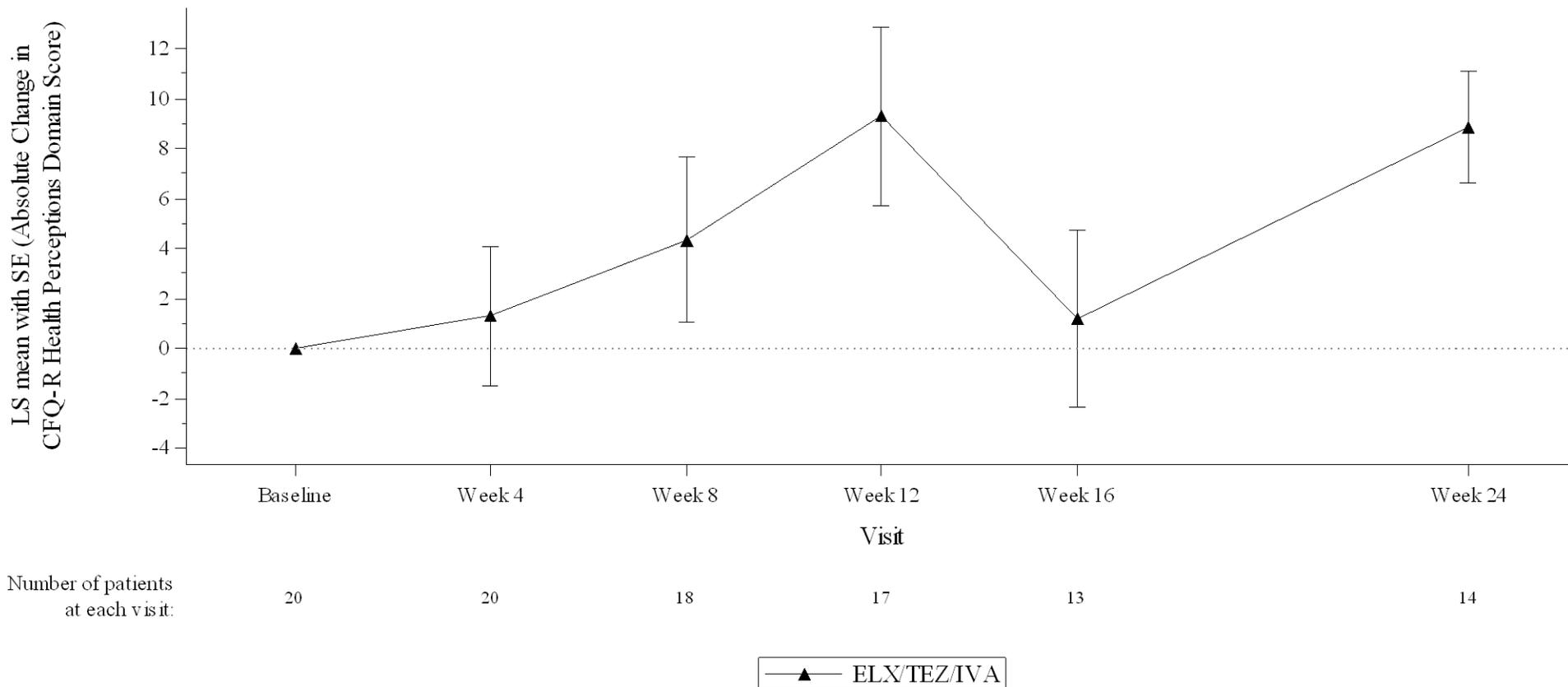
13

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

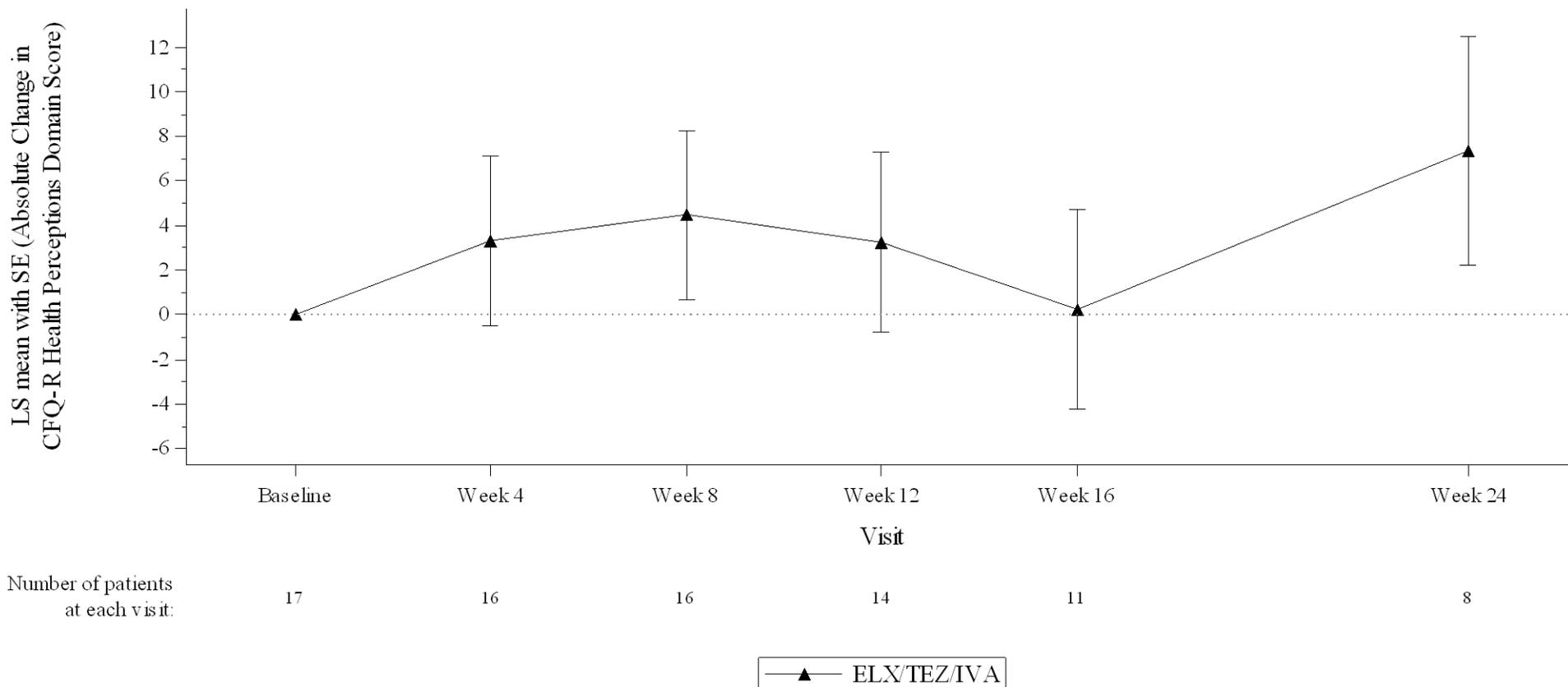
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
 Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\f-qs-abs-cfqr-pa-vis-24wks-sub-pb-fmf.sas
 Creation: 06MAY2021 10:21

Figure 2.2.2.11.4

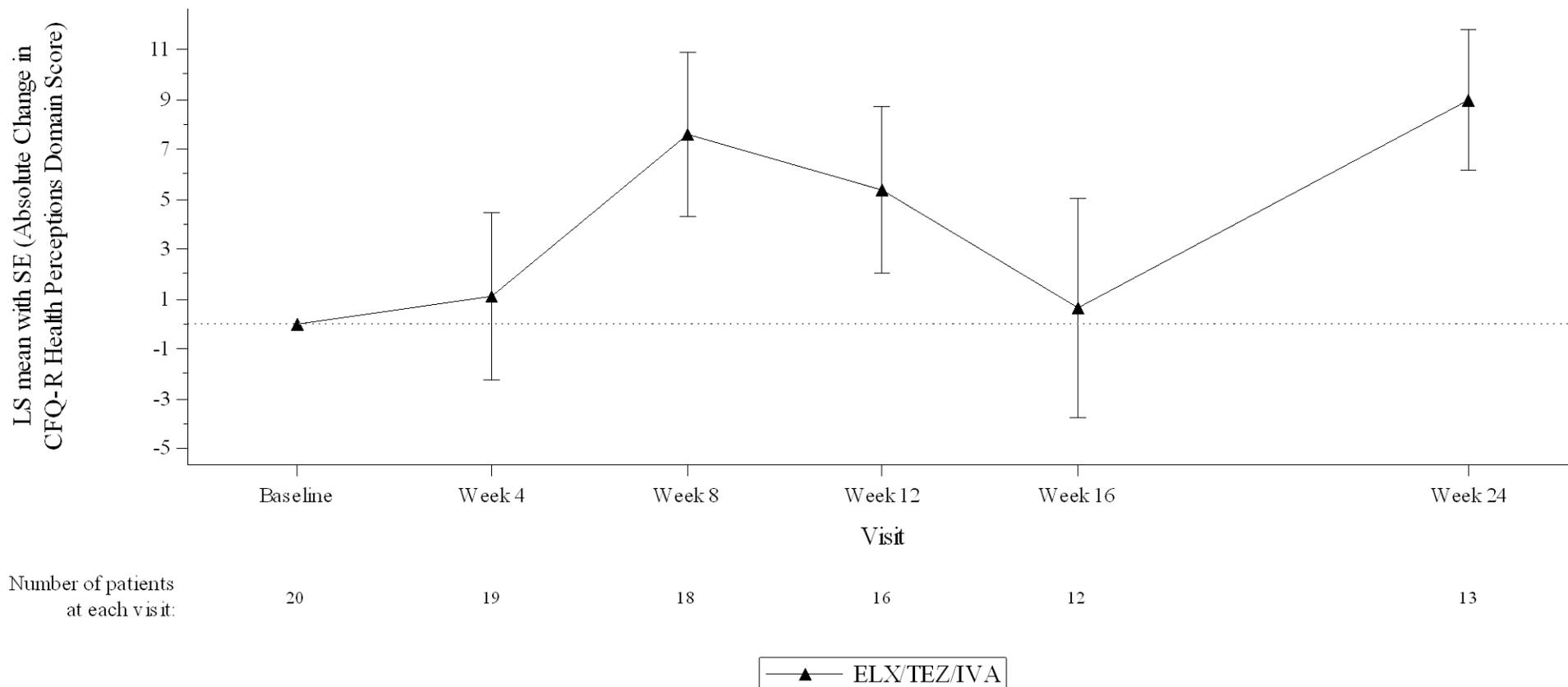
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

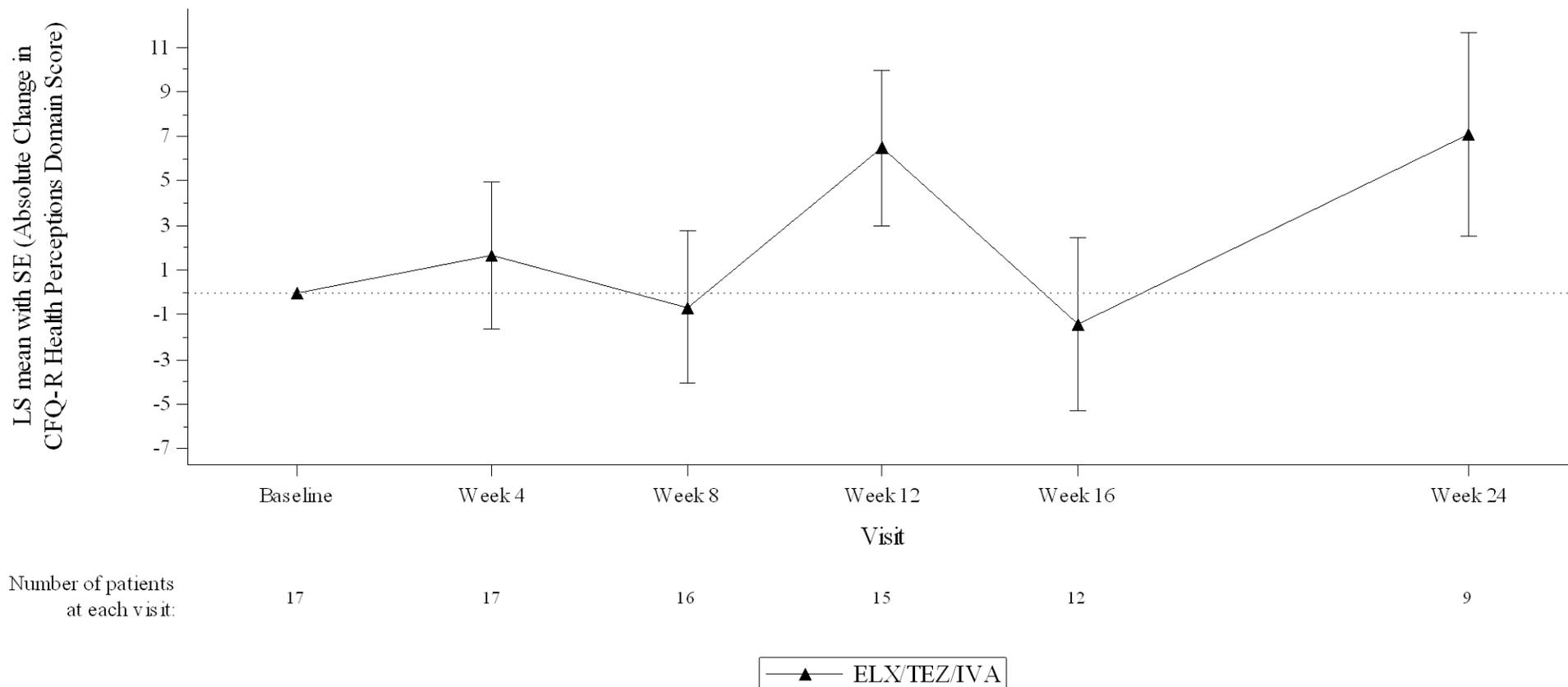
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

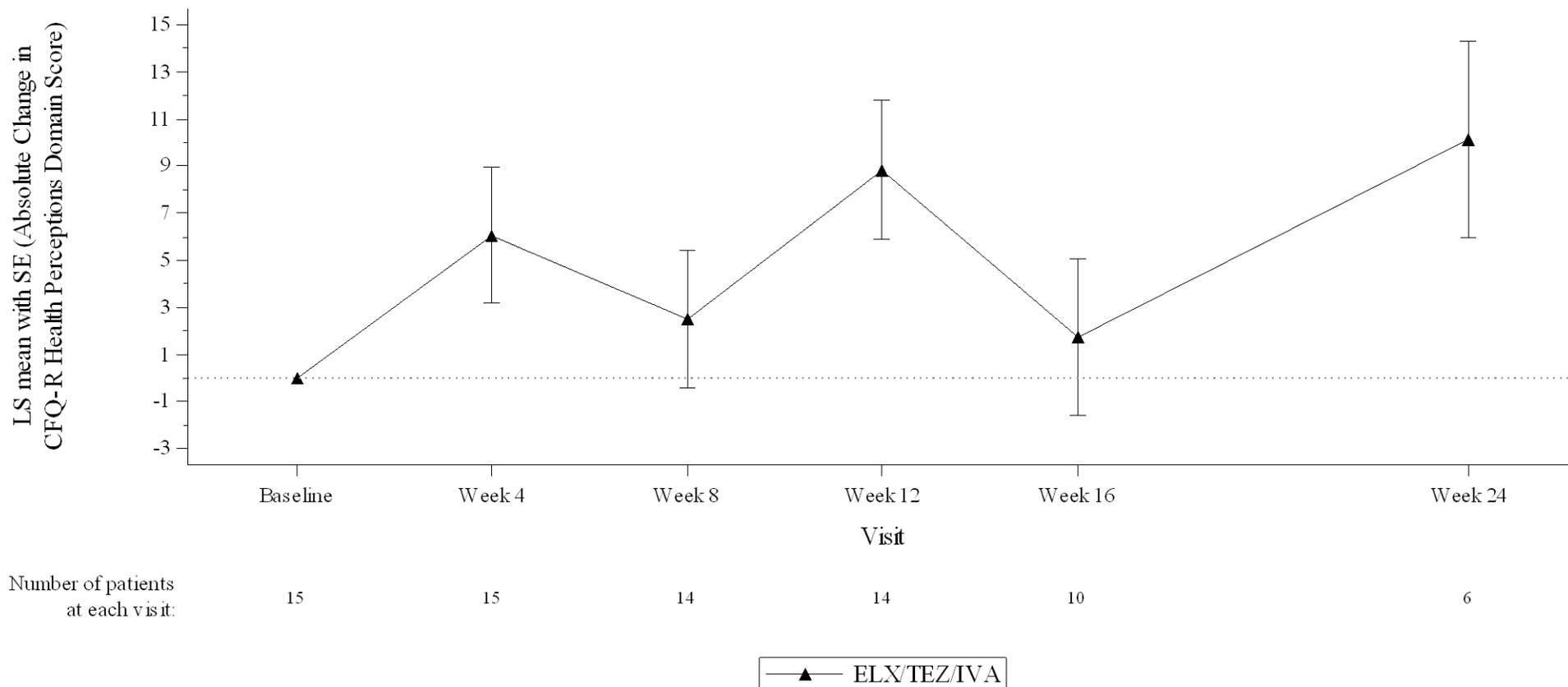
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at Baseline ≥ 30 kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

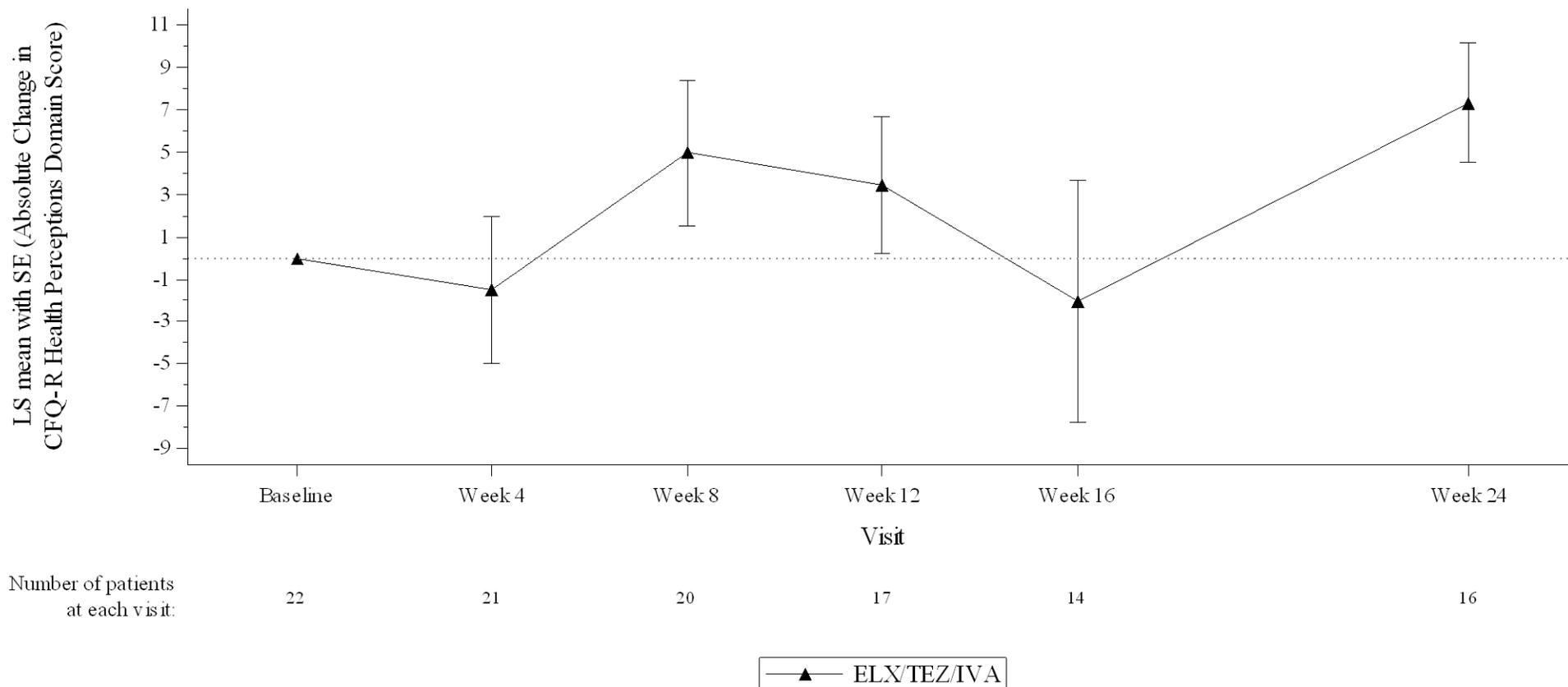
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

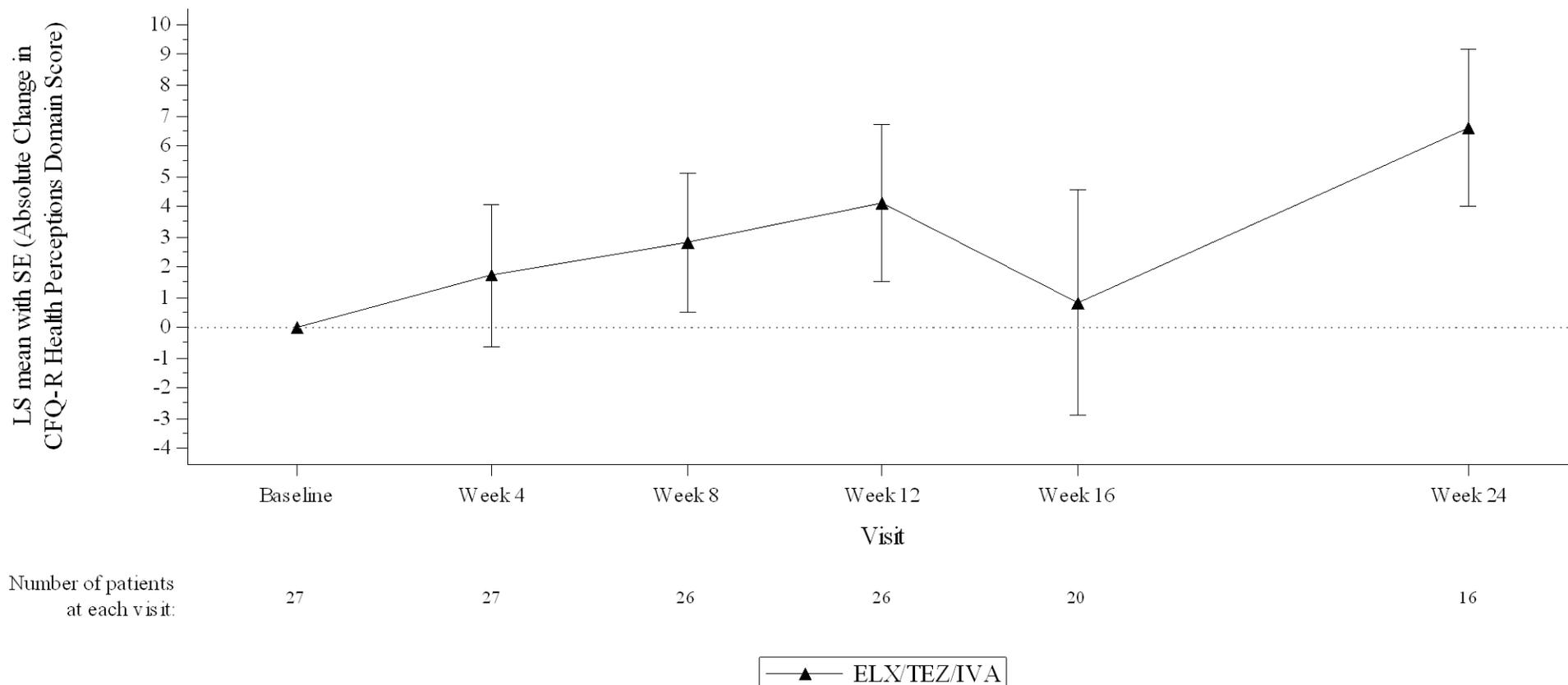
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

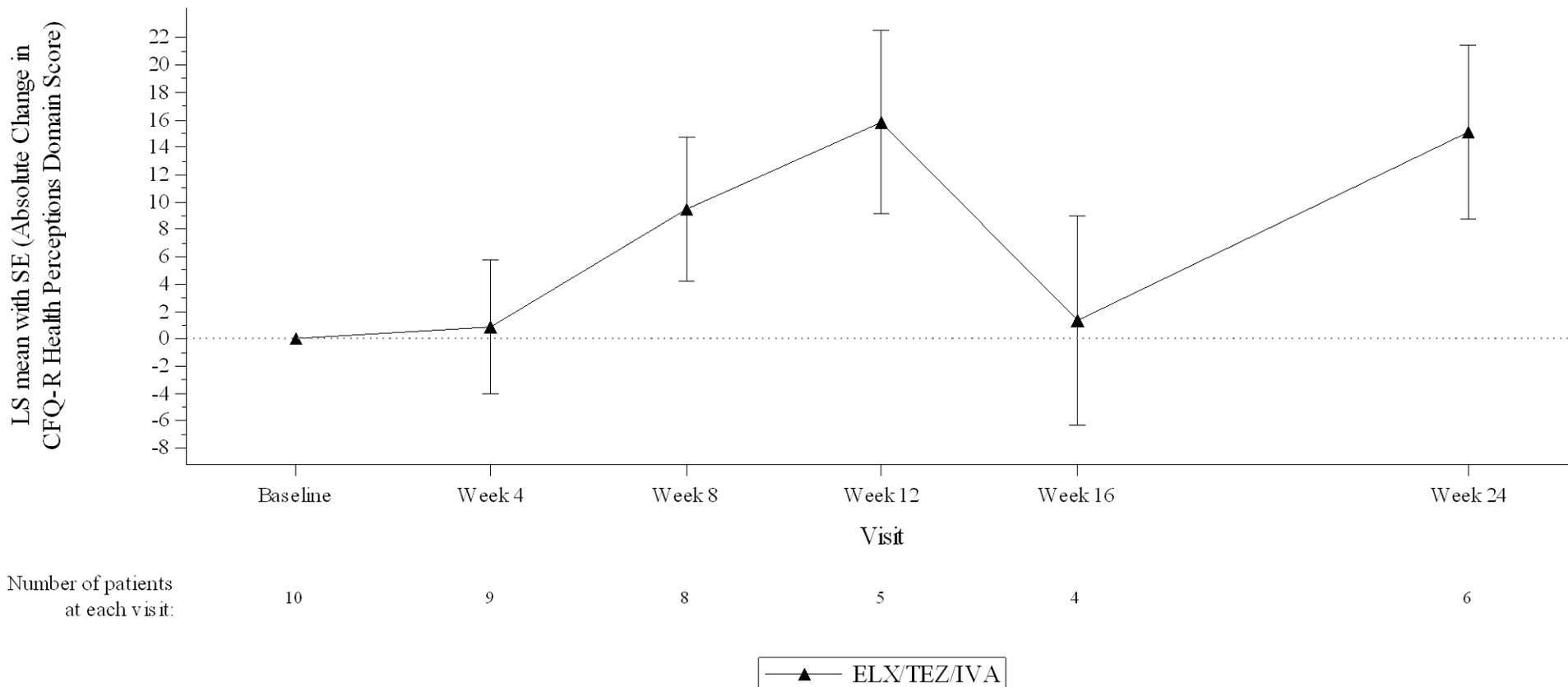
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\f-qs-abs-cfqr-pa-vis-24wks-sub-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 10:21

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

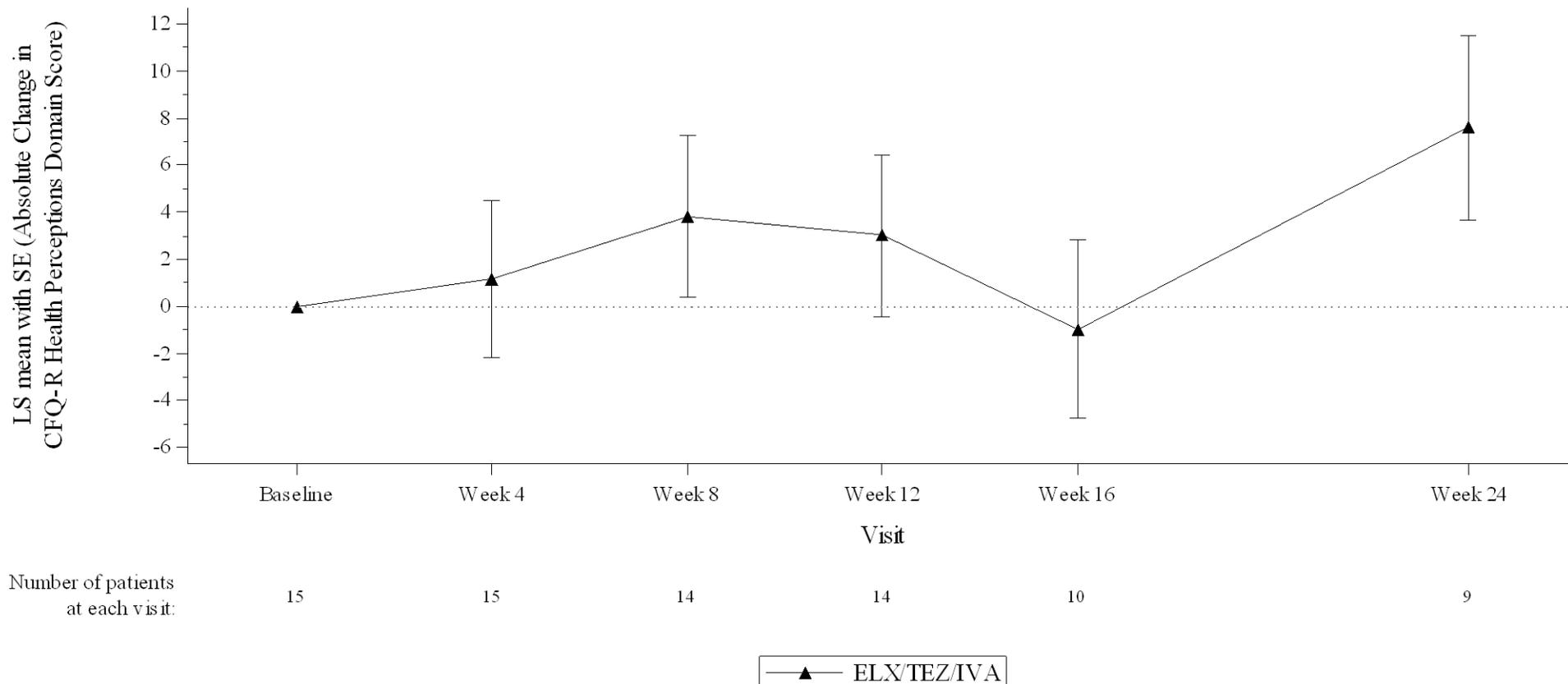
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set

Domain: Health Perceptions

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



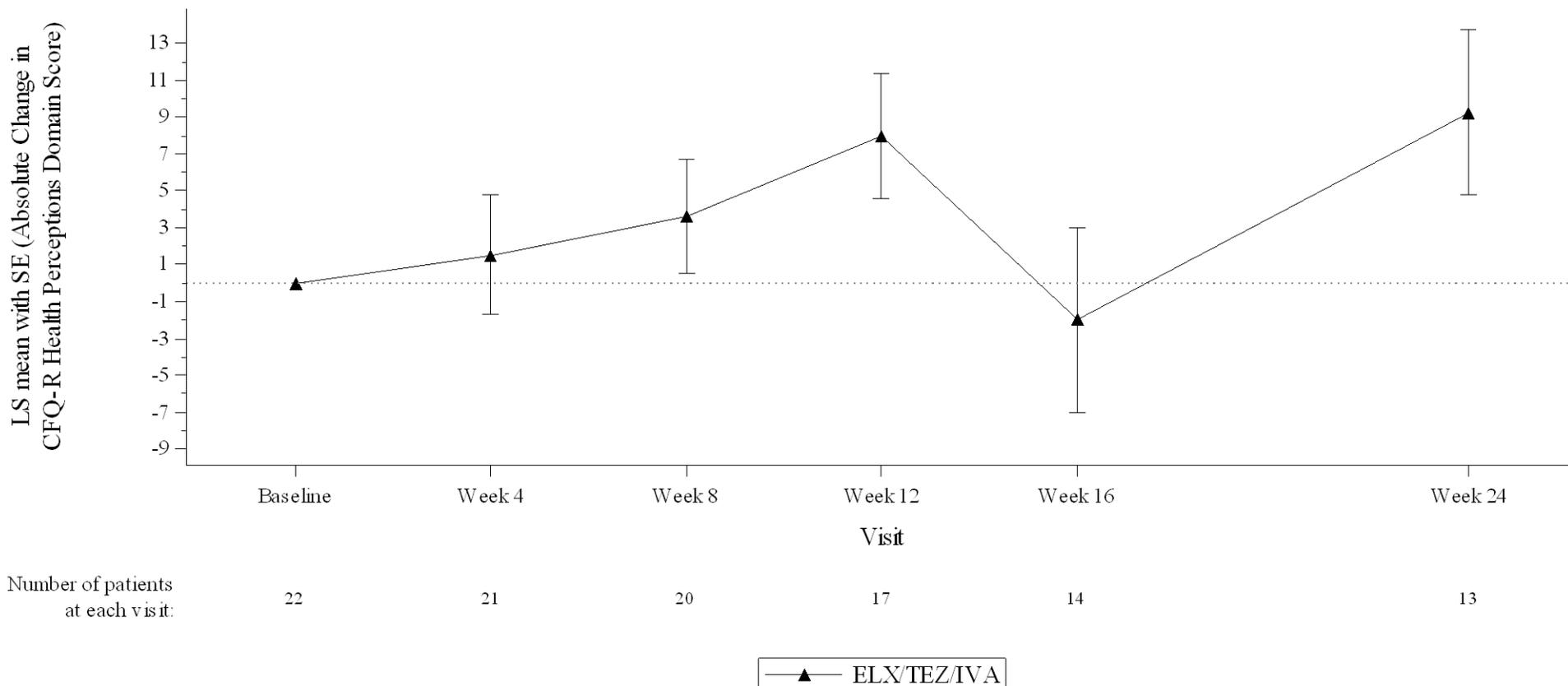
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set

Domain: Health Perceptions

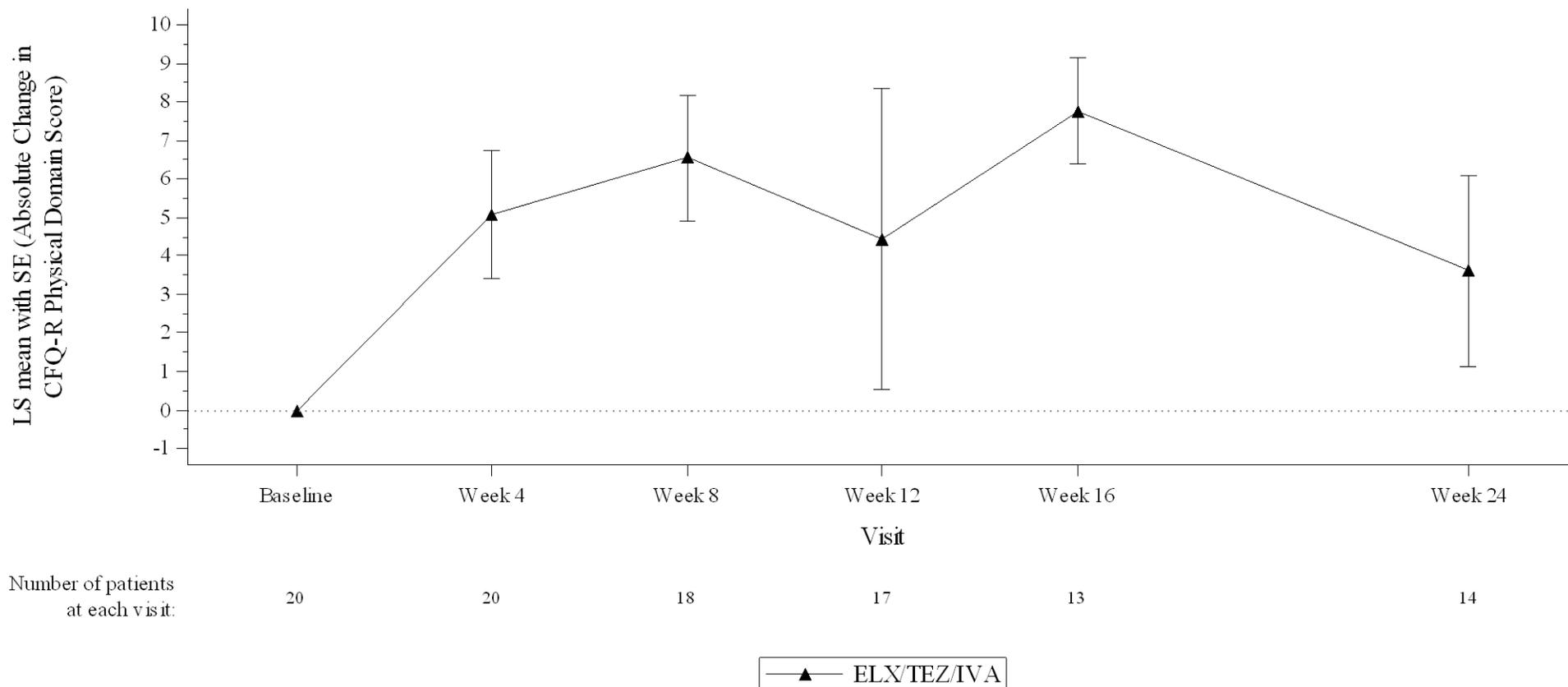
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

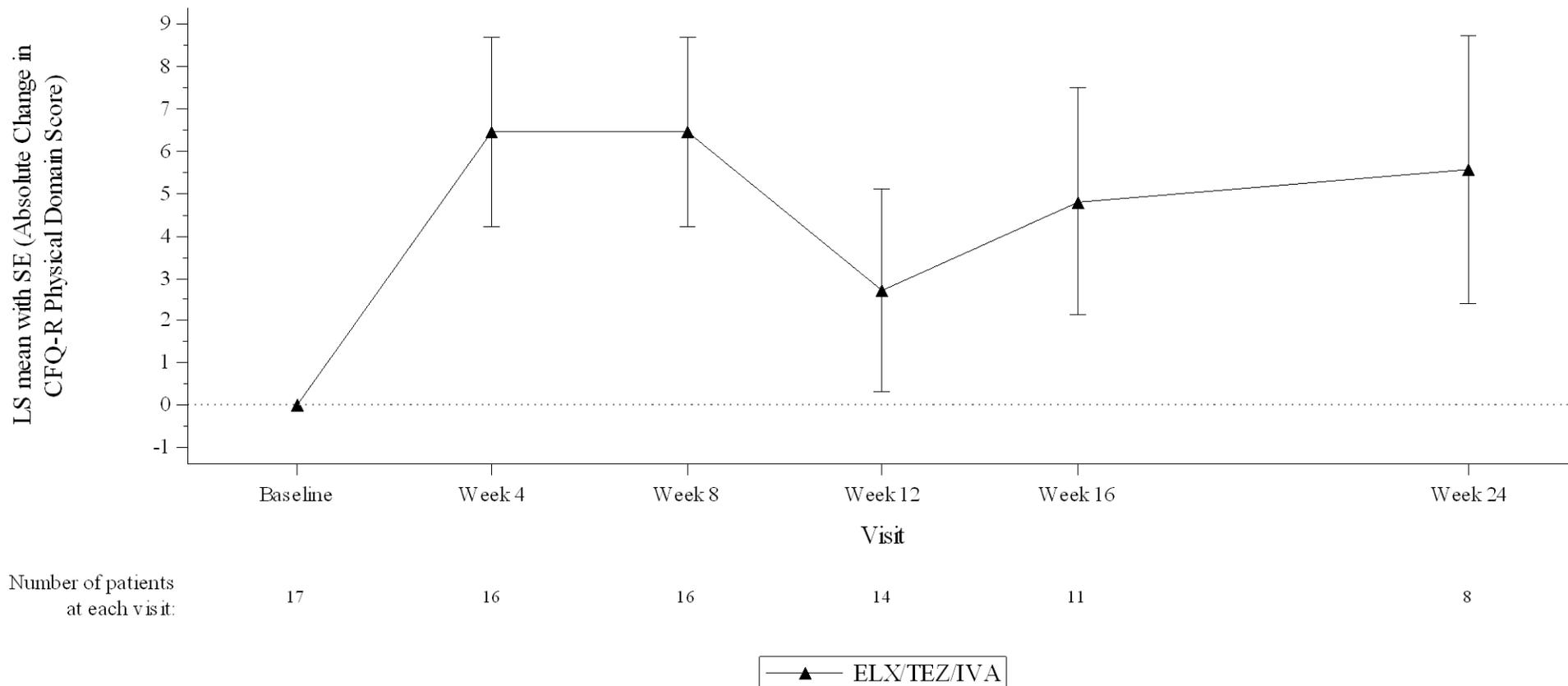
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

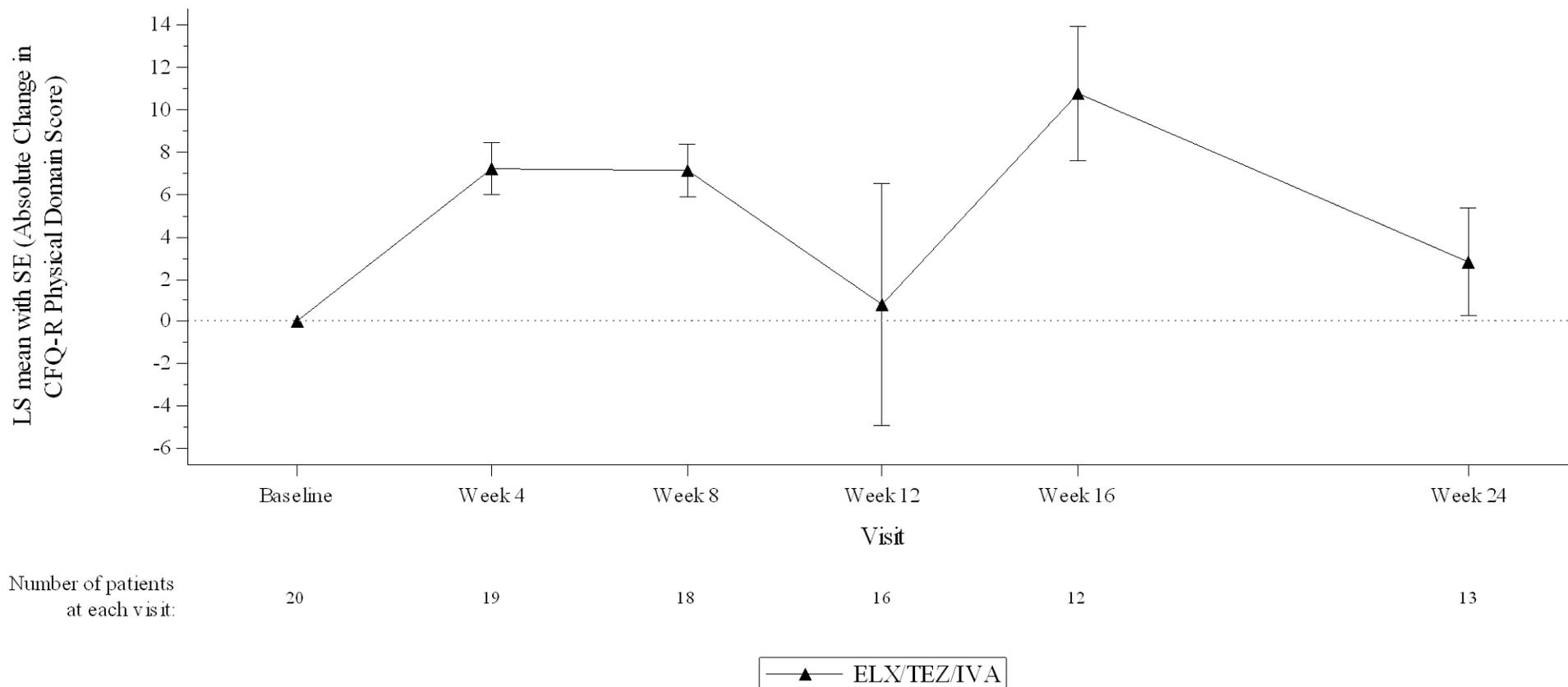
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

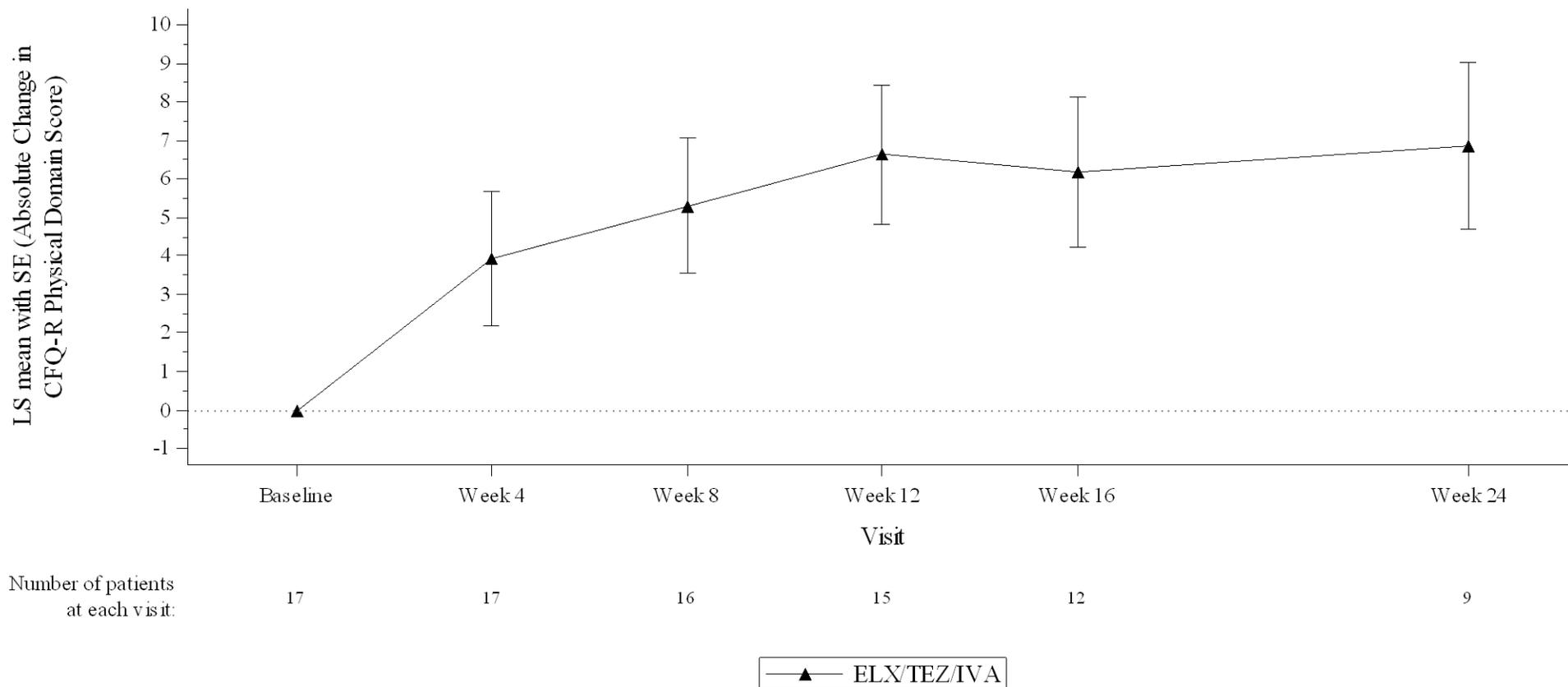
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at Baseline $\geq 30\text{kg}$



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

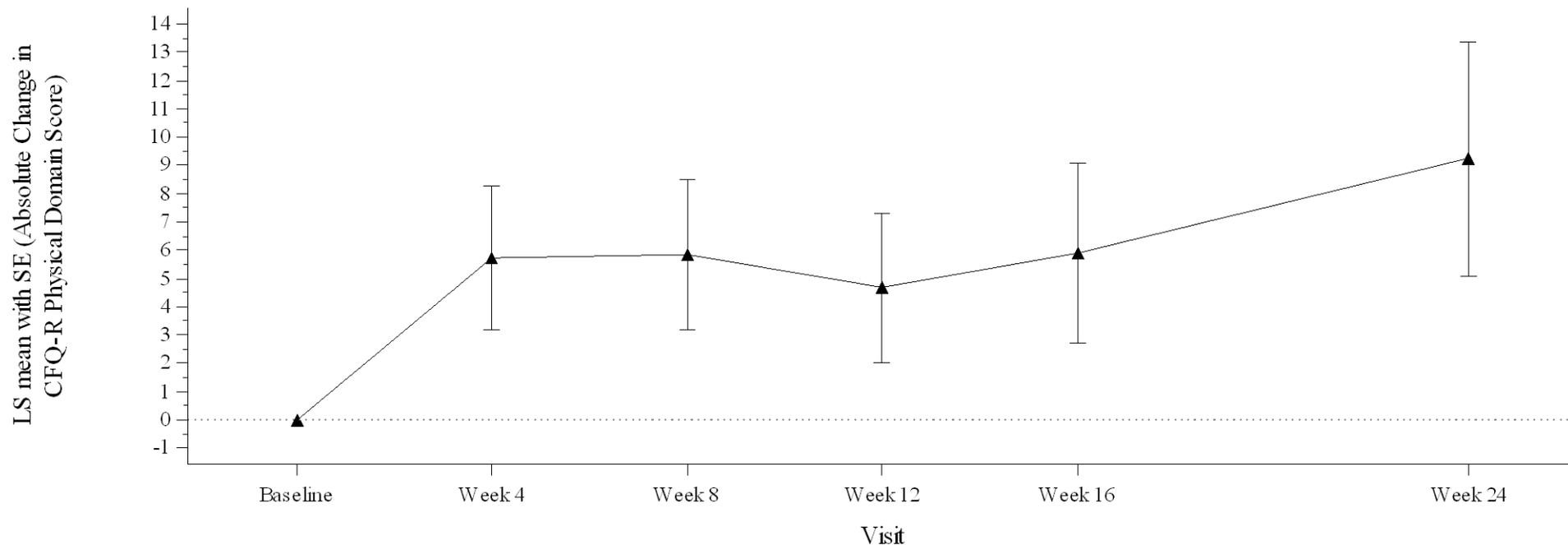
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Sex = Male



Number of patients
at each visit:

15

15

14

14

10

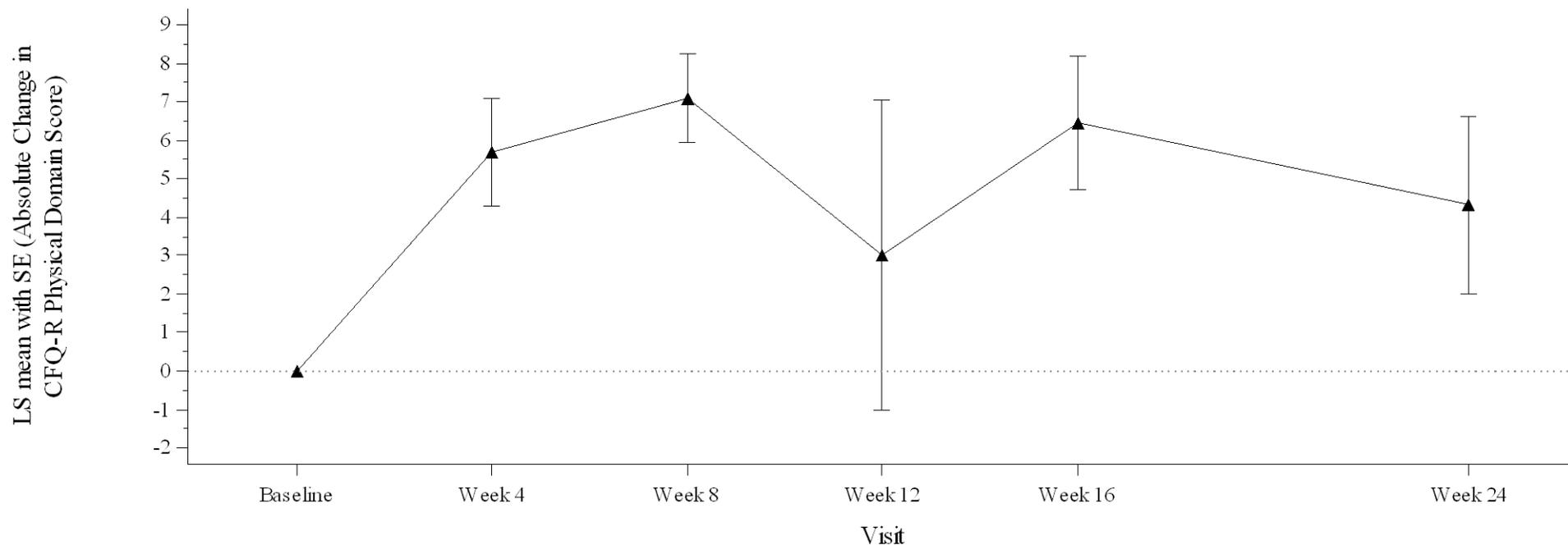
6

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female



Number of patients
at each visit:

22

21

20

17

14

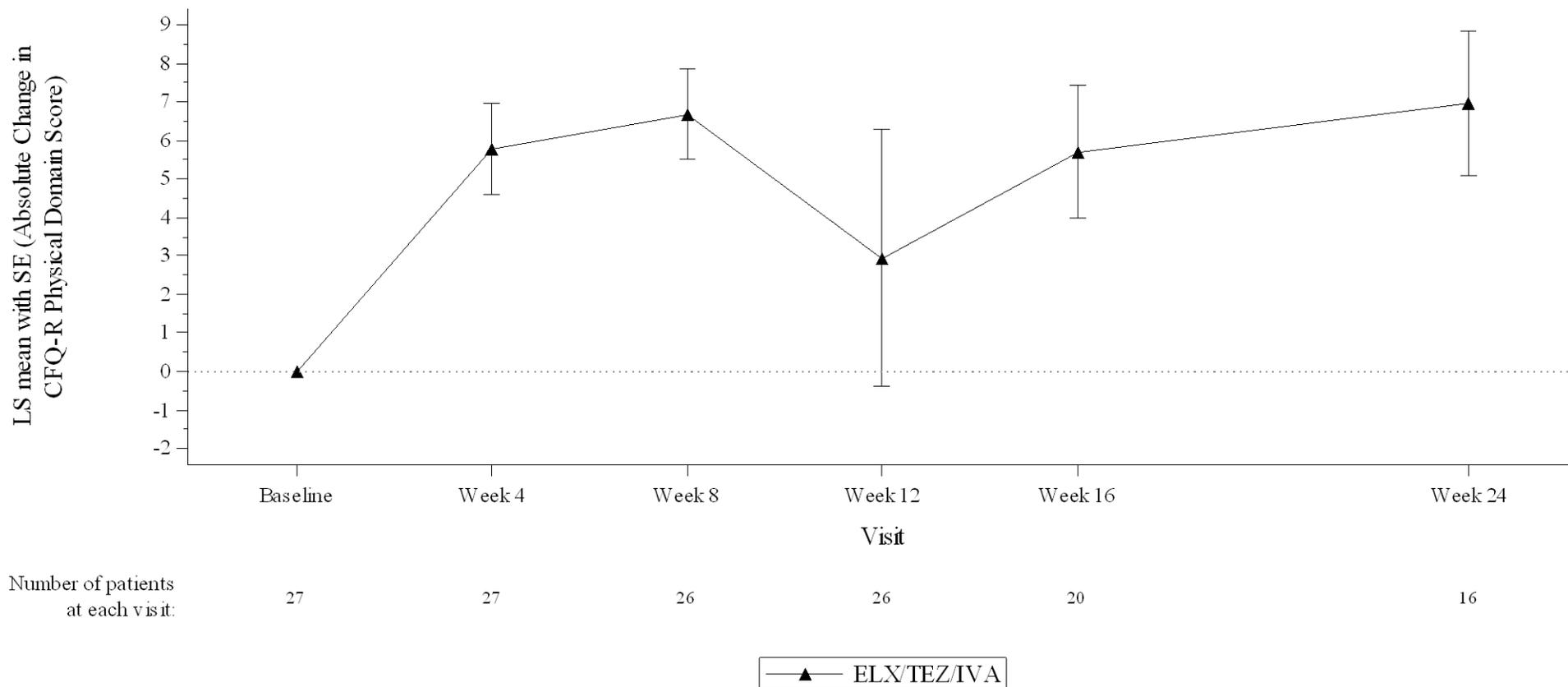
16

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

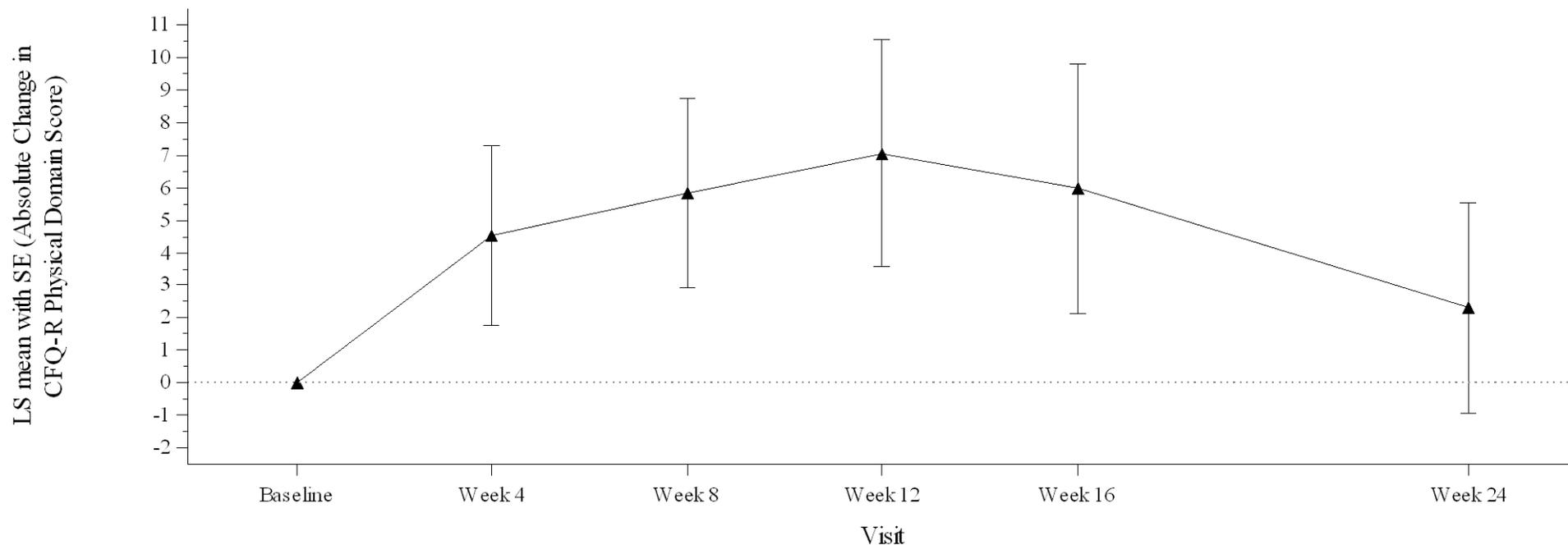
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Geographic region = Europe (including Australia)



Number of patients
at each visit:

10

9

8

5

4

6

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

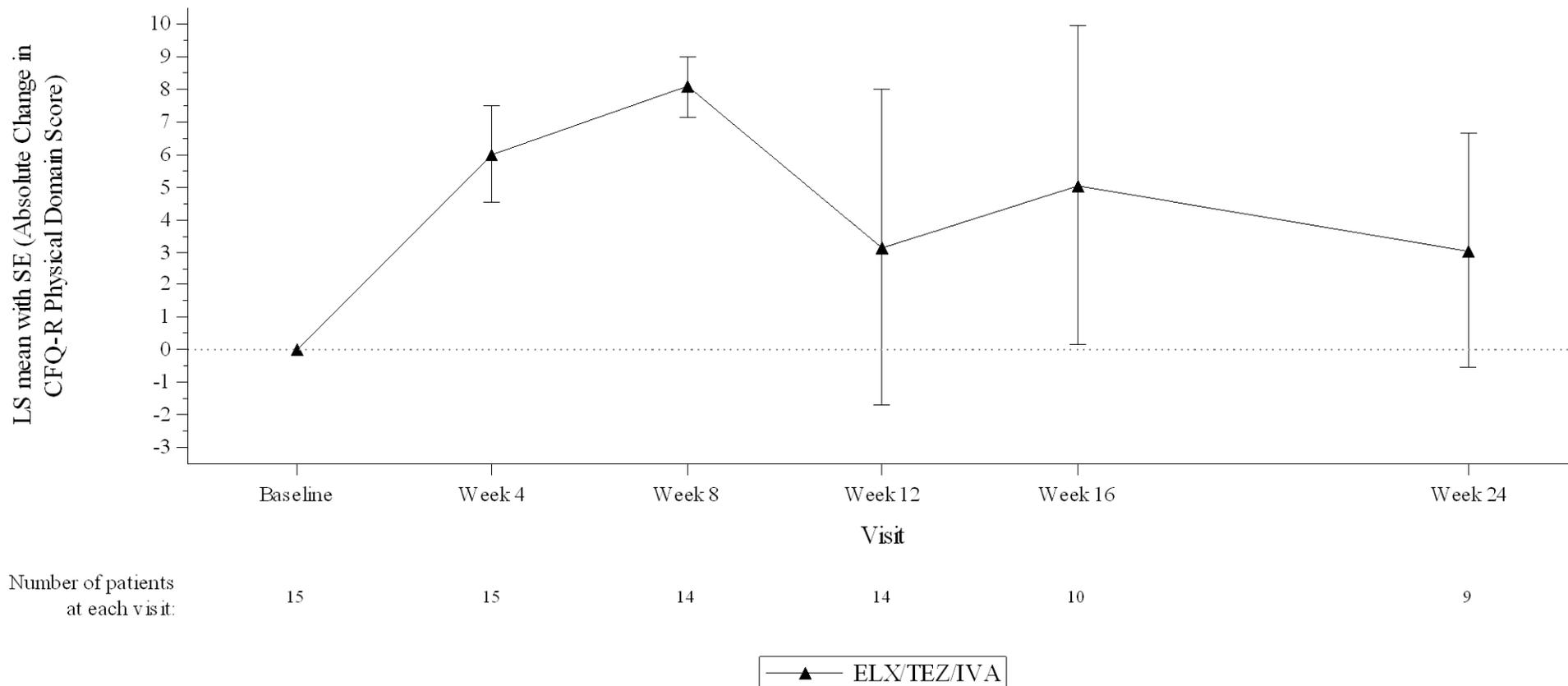
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

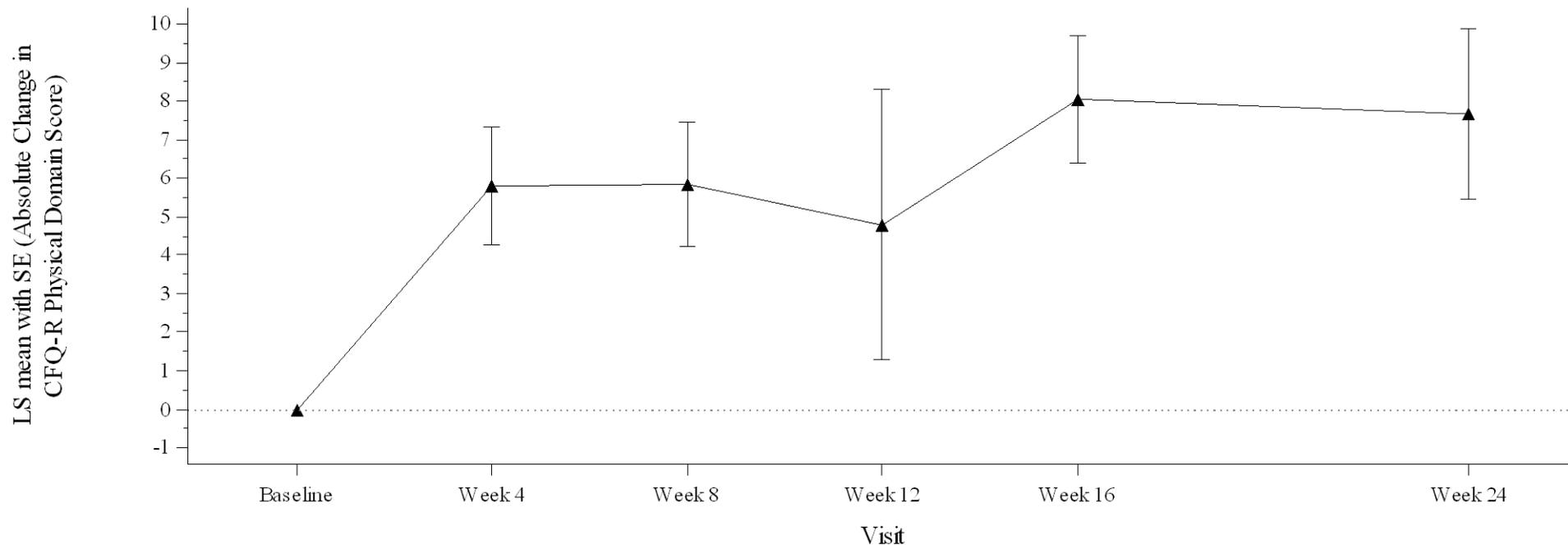
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Physical

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



Number of patients
at each visit:

22

21

20

17

14

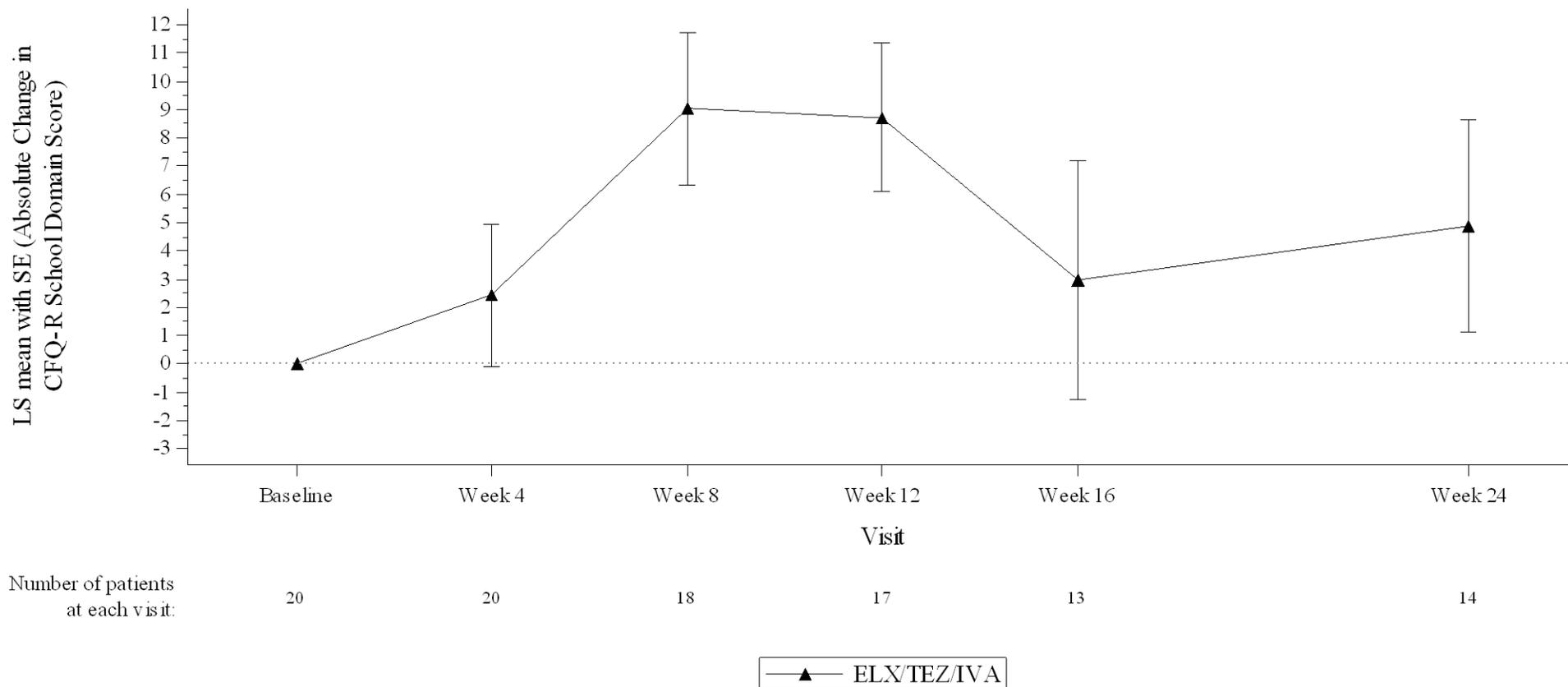
13

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

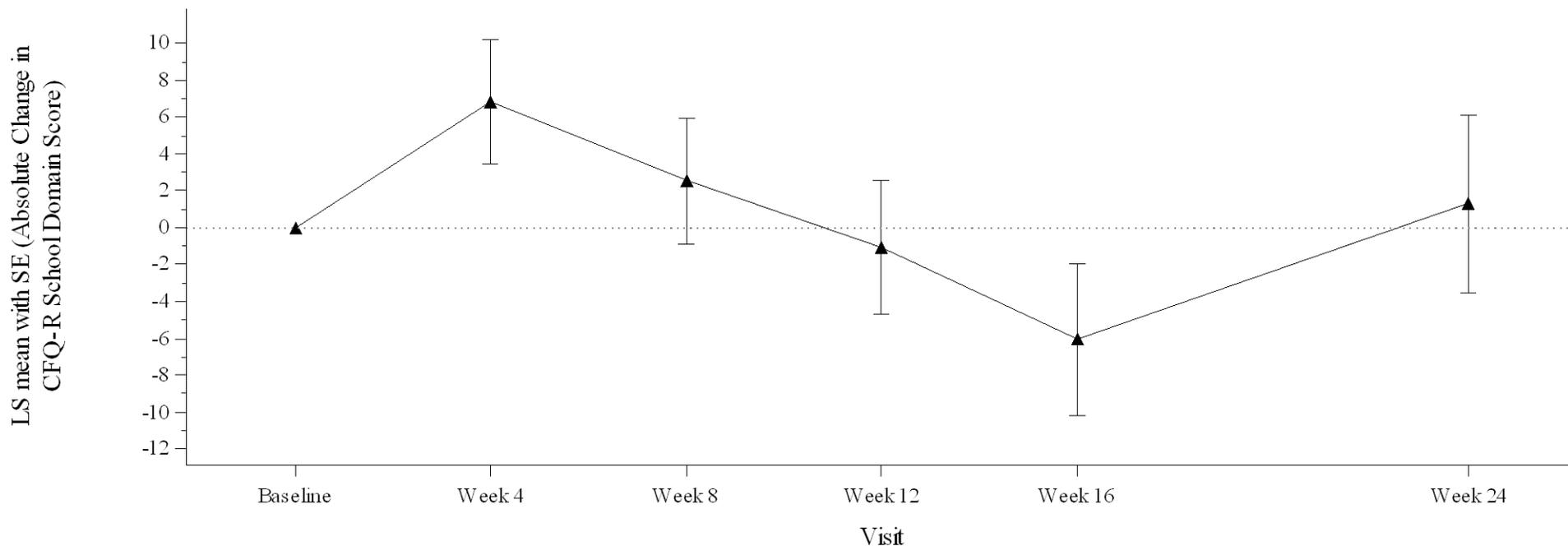
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



Number of patients
at each visit:

17

16

16

14

11

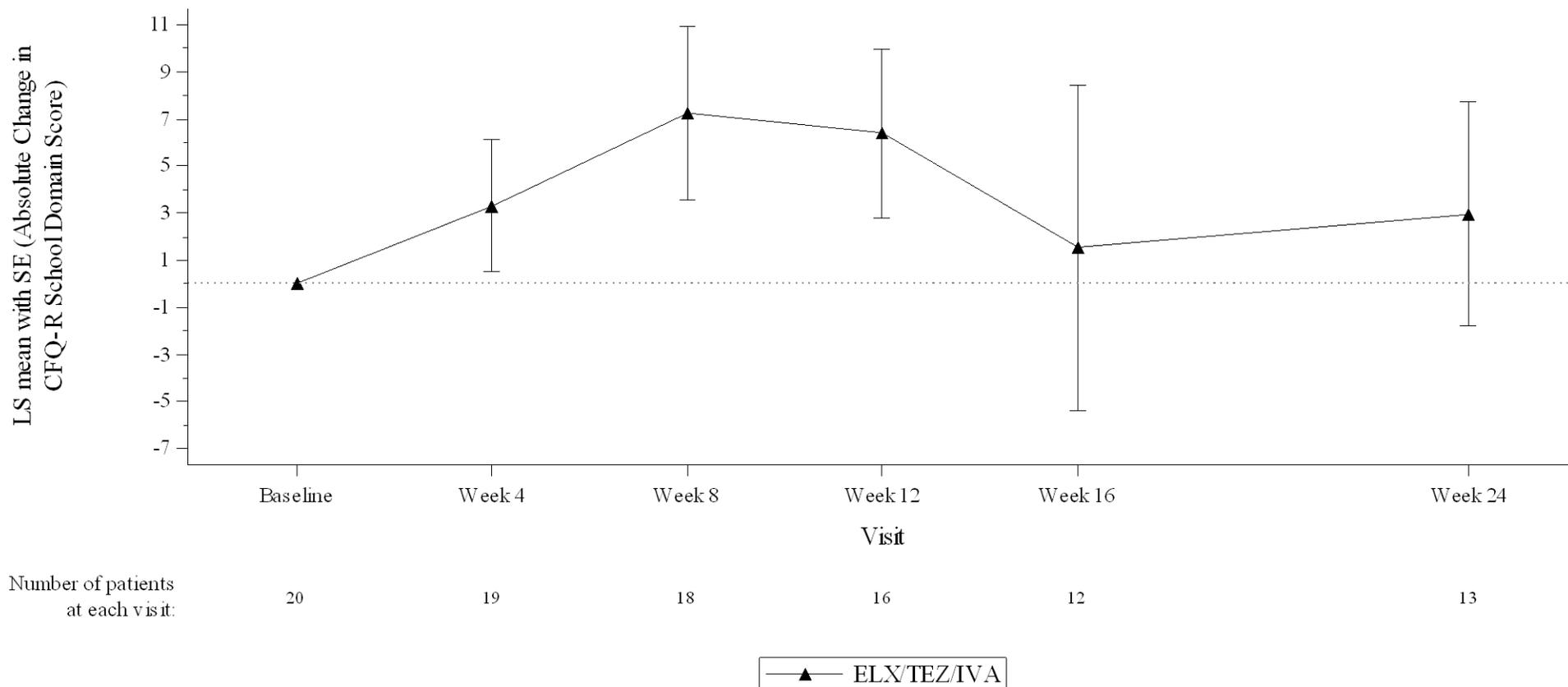
8

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

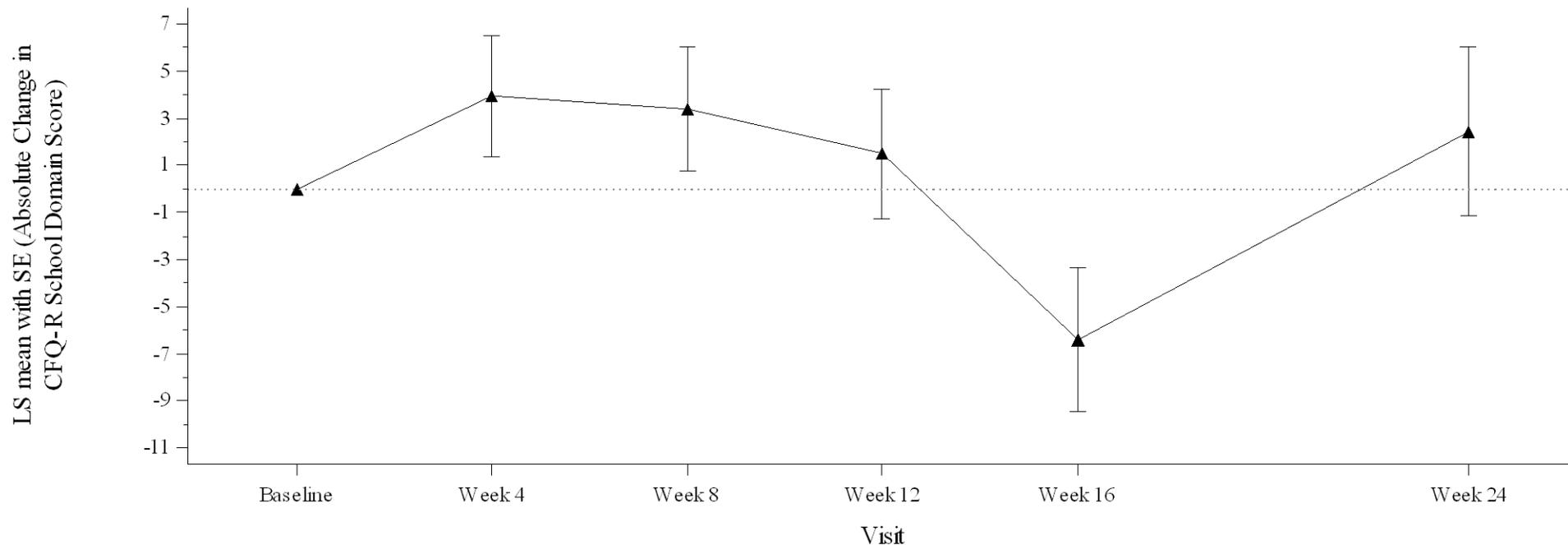
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: School

Weight at Baseline ≥30kg



Number of patients
at each visit:

17

17

16

15

12

9

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

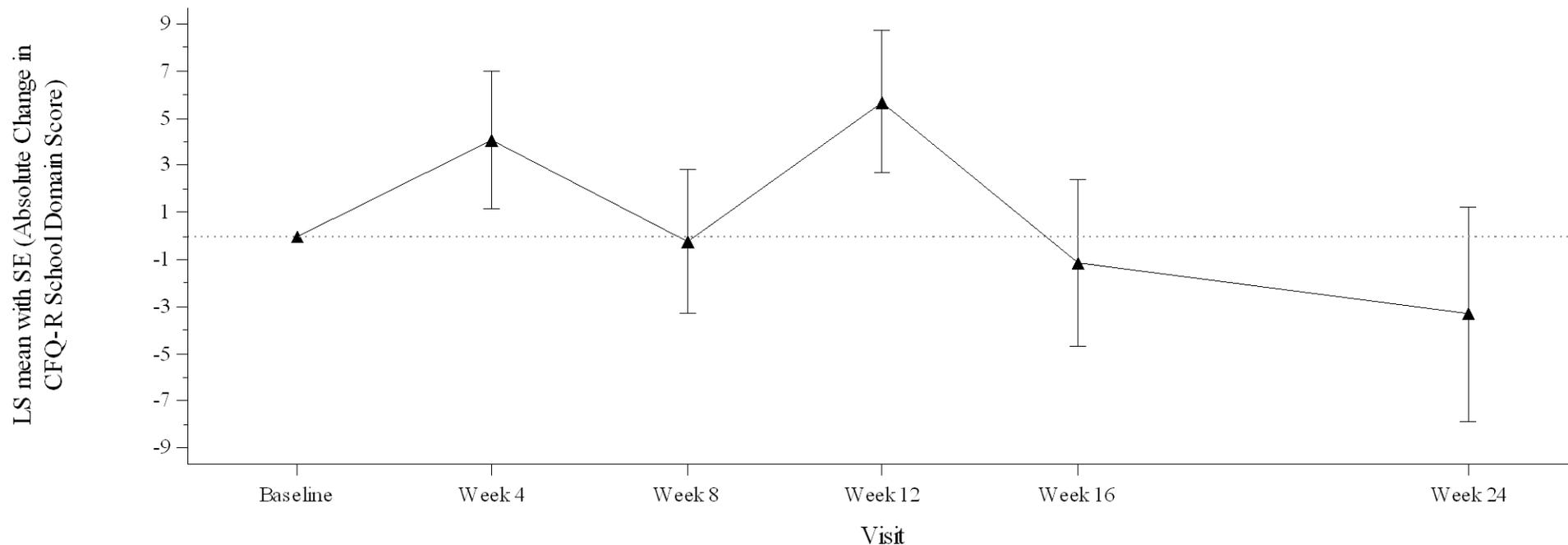
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: School

Sex = Male



Number of patients
at each visit:

15

15

14

14

10

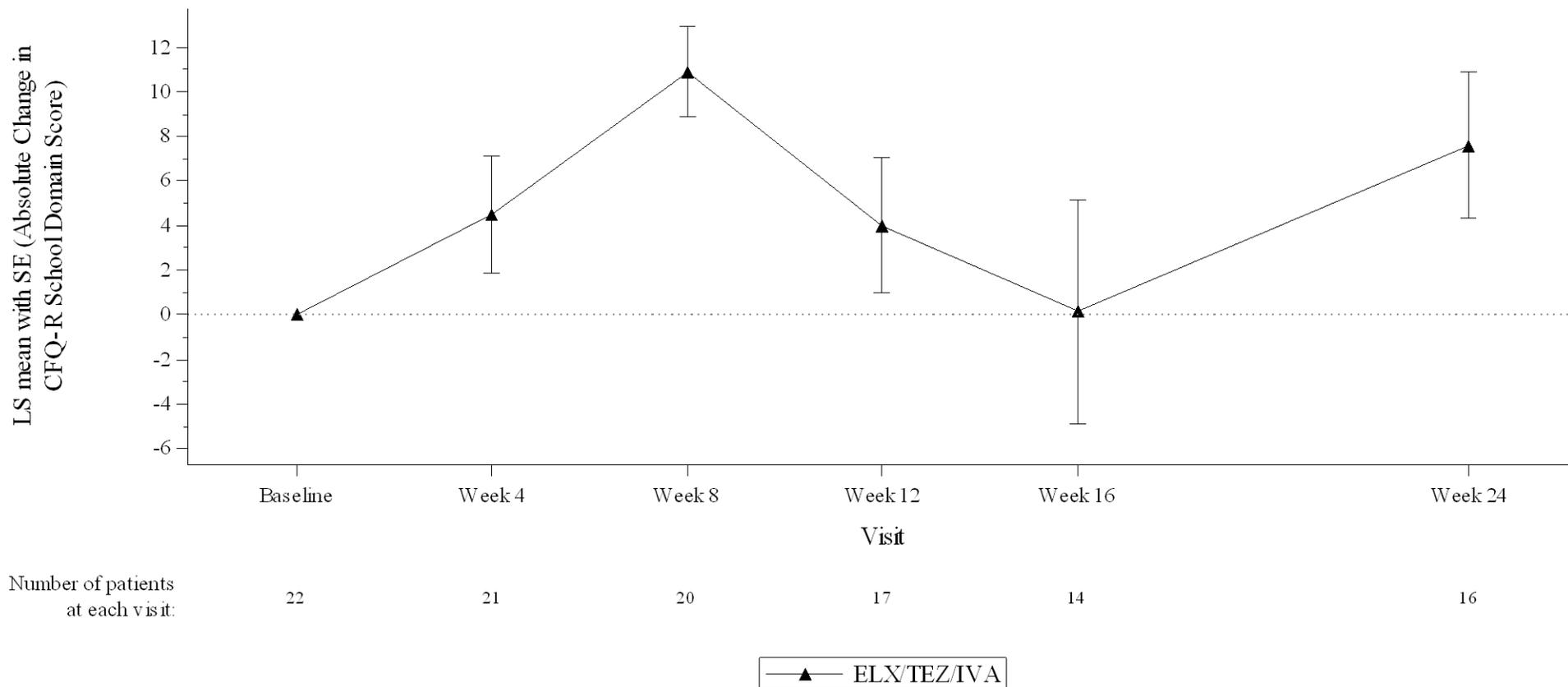
6

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

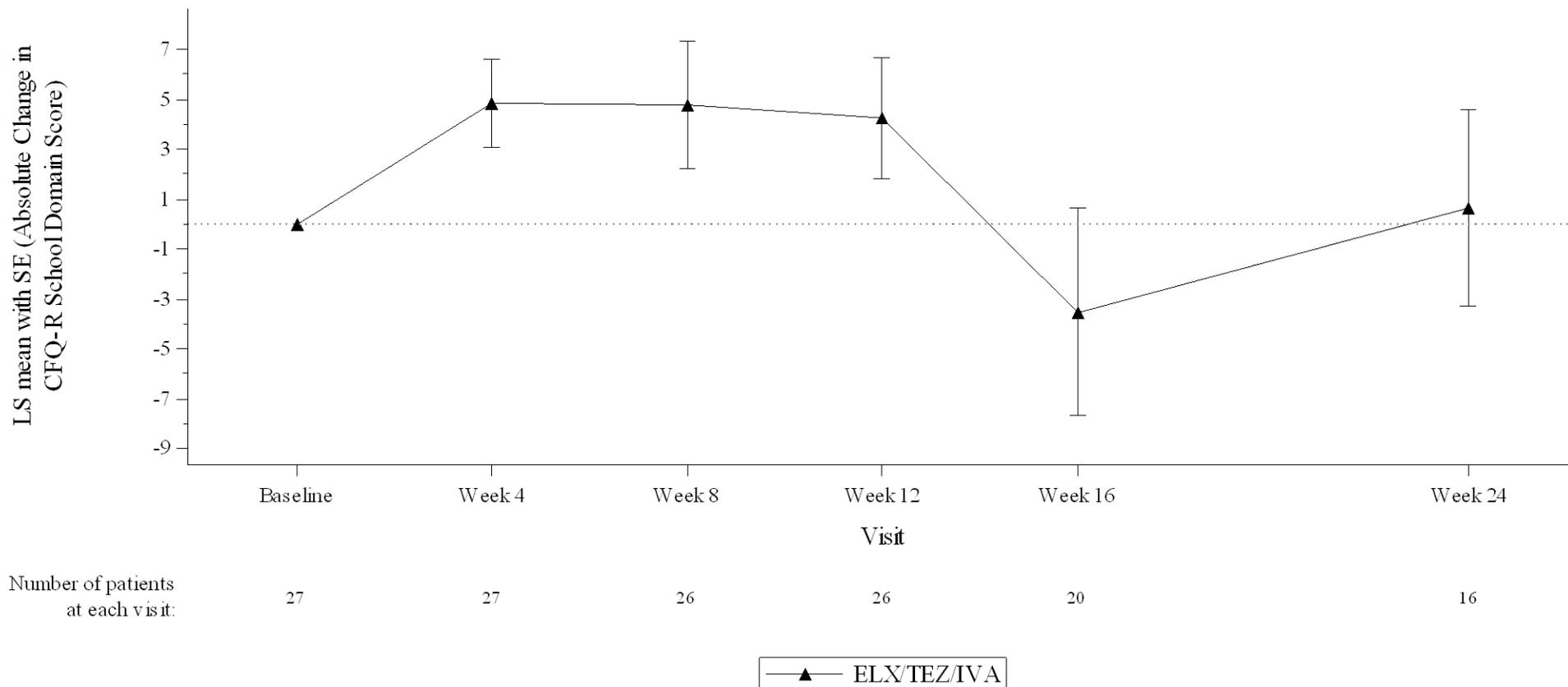
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

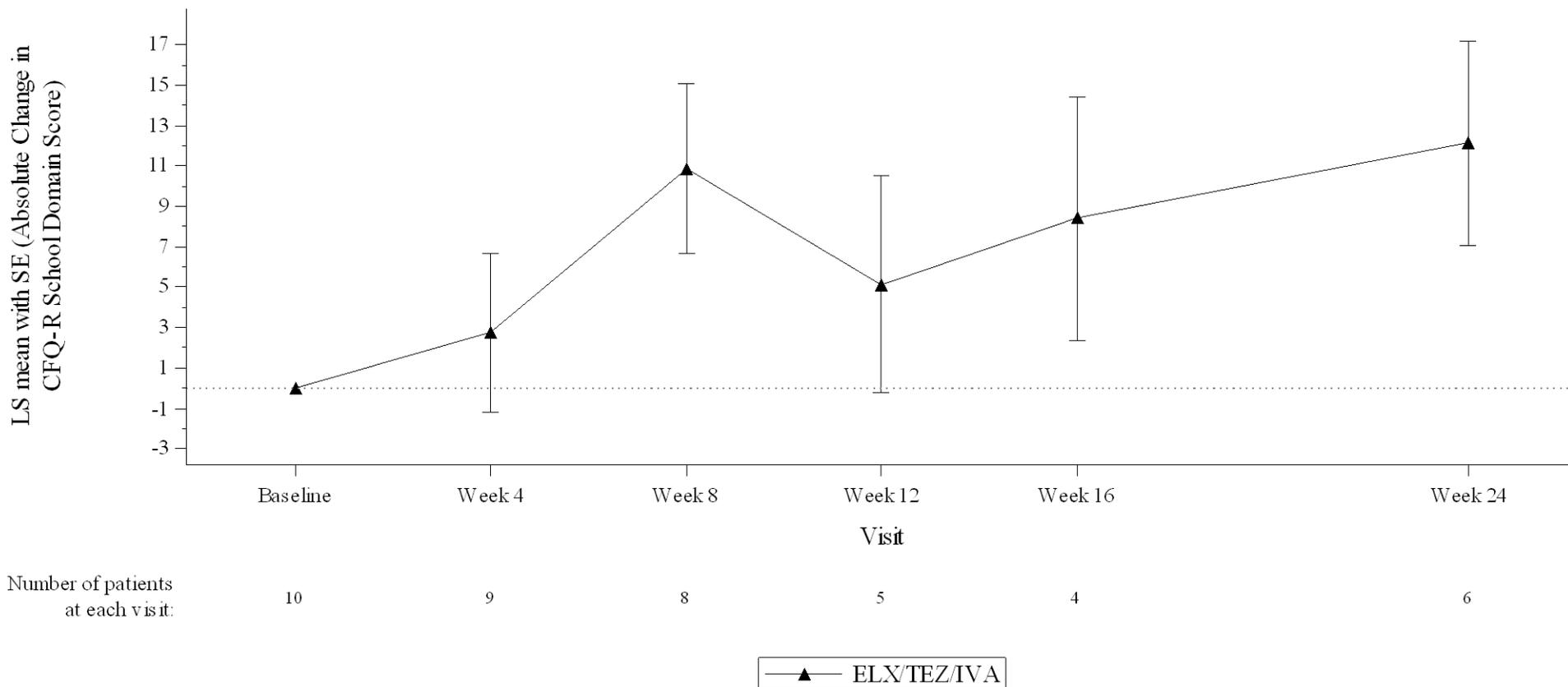
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

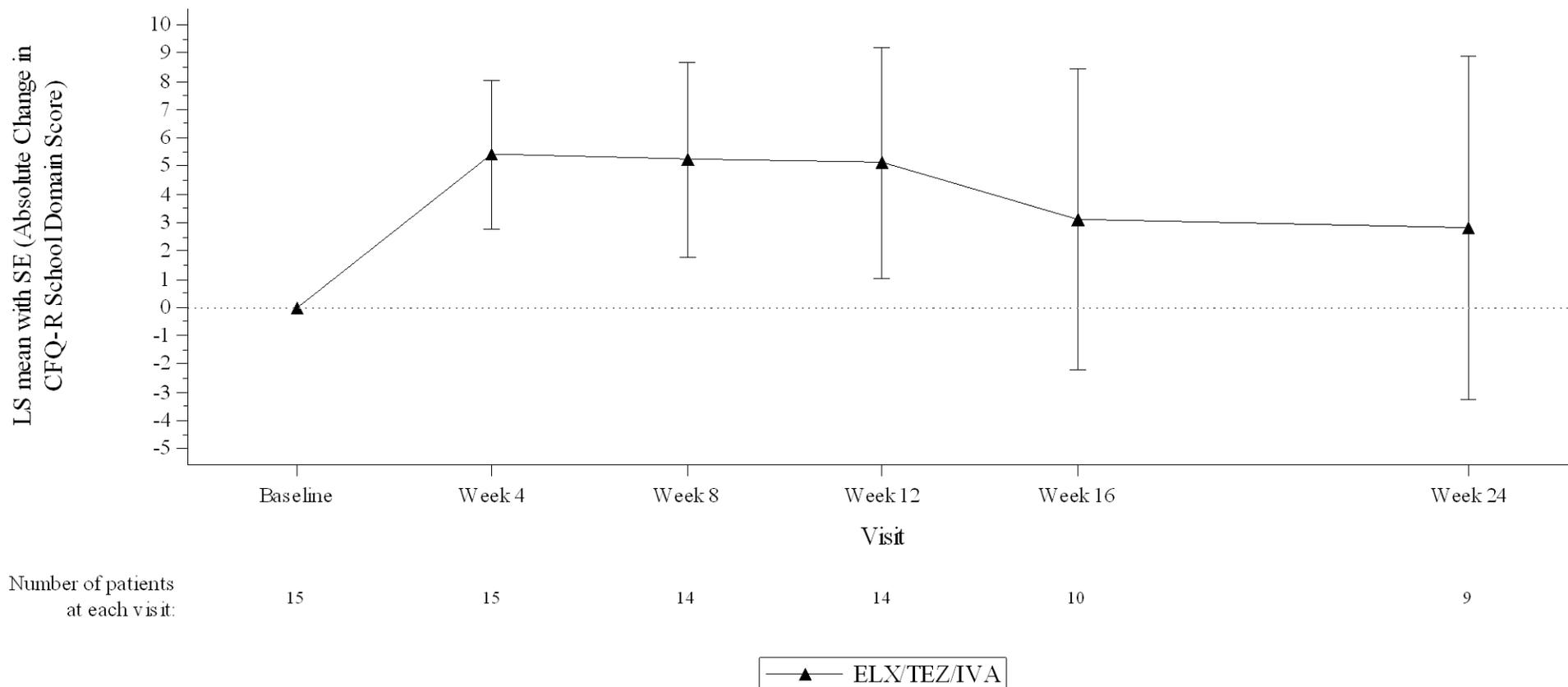
-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

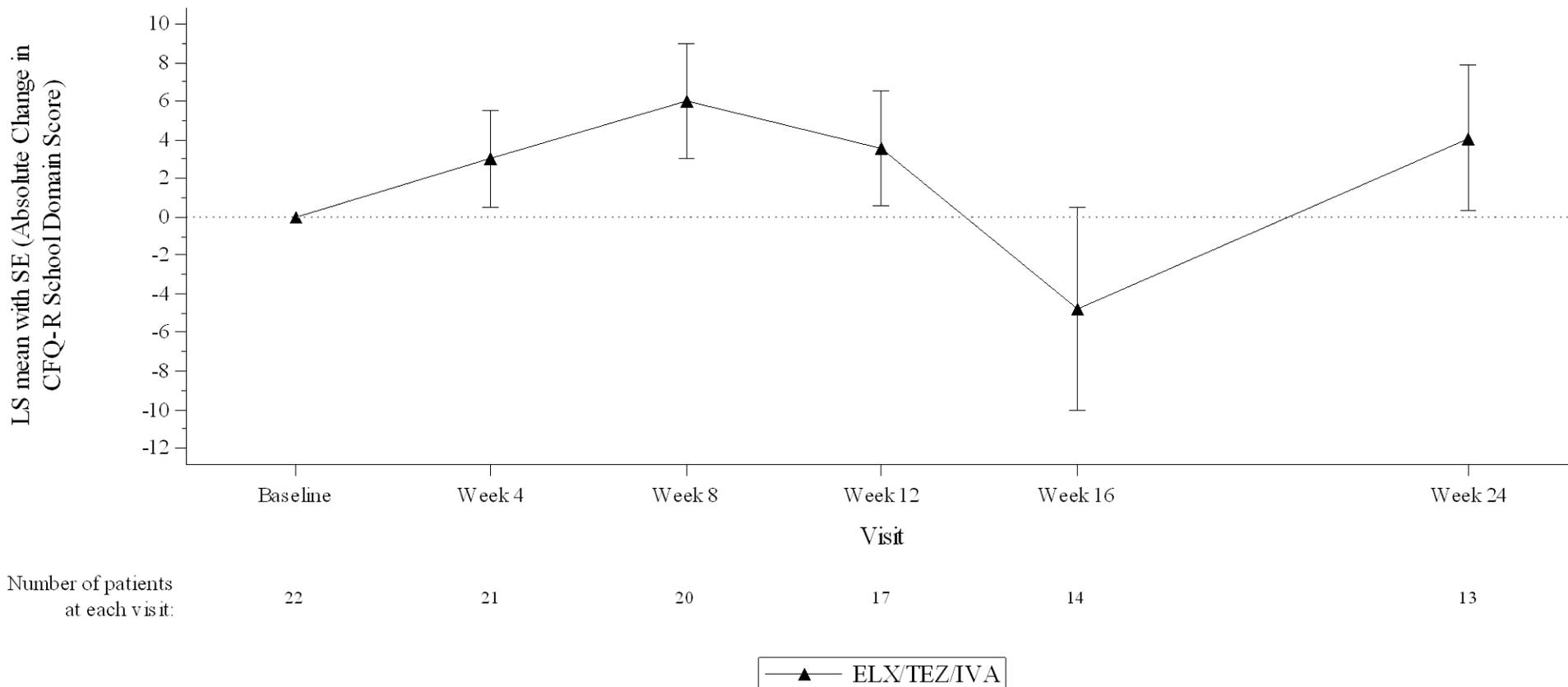
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: School

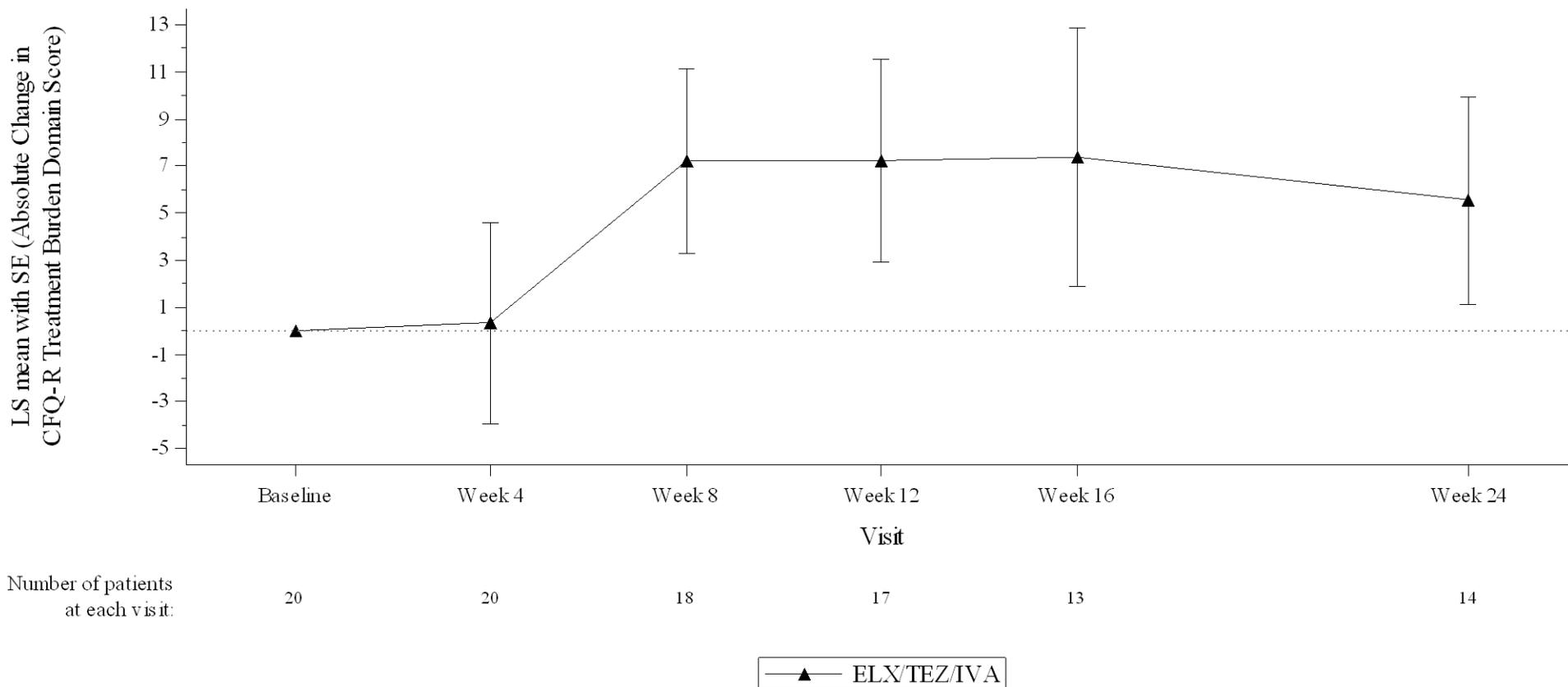
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

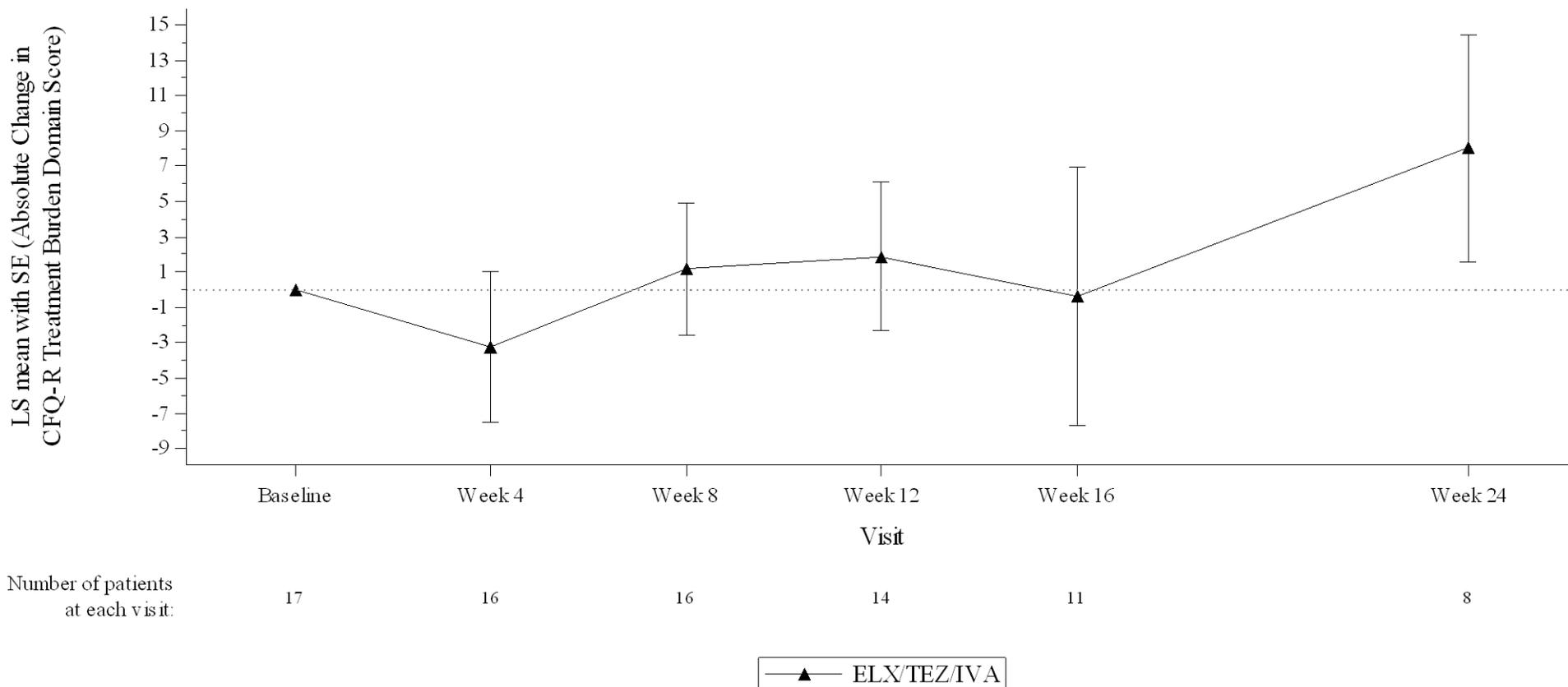
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

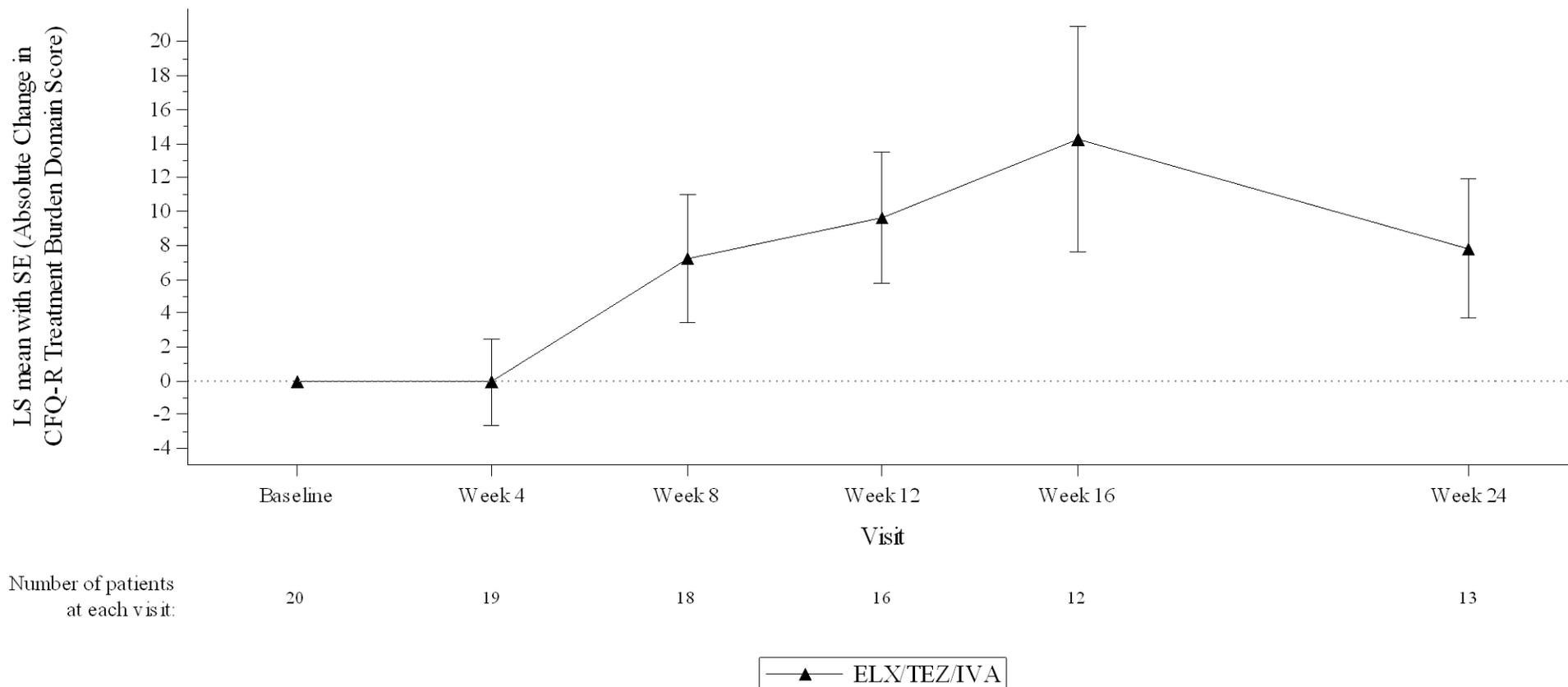
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

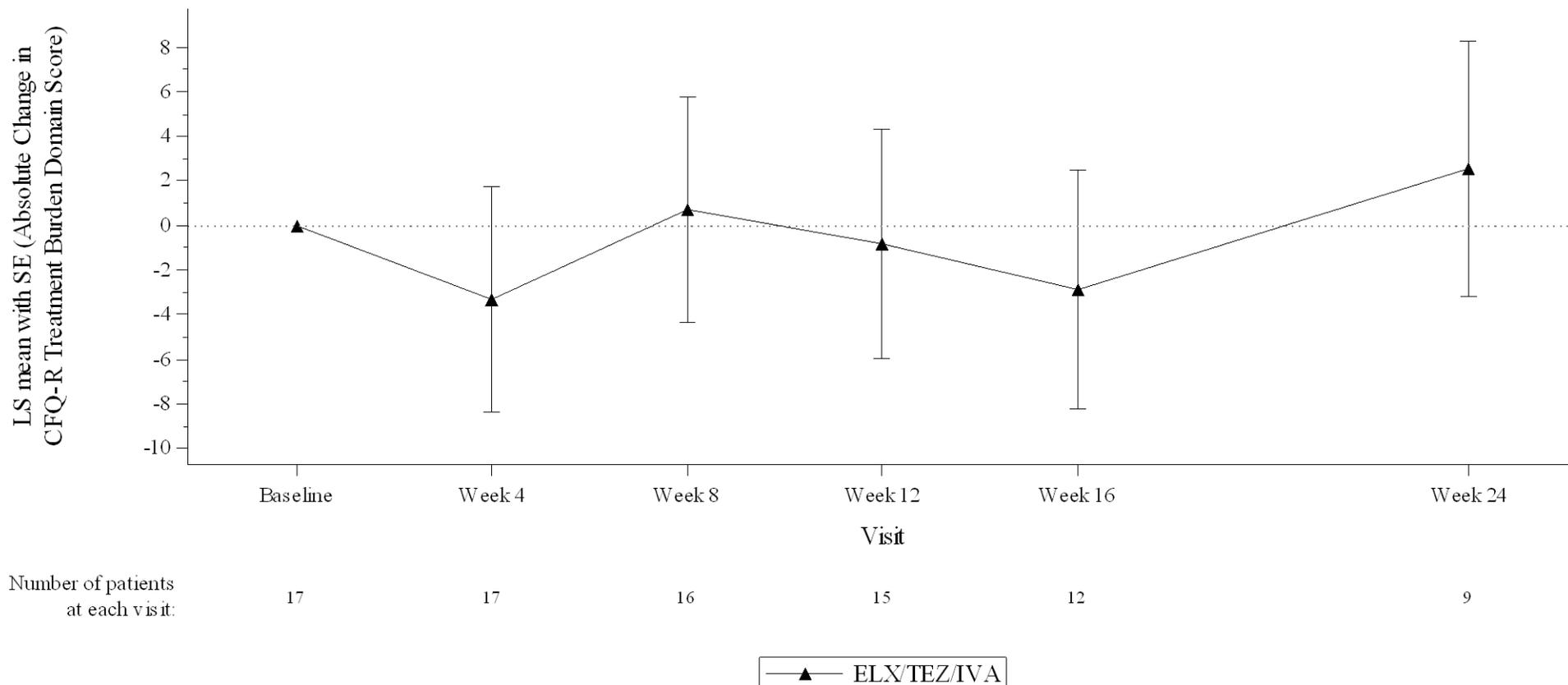
Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

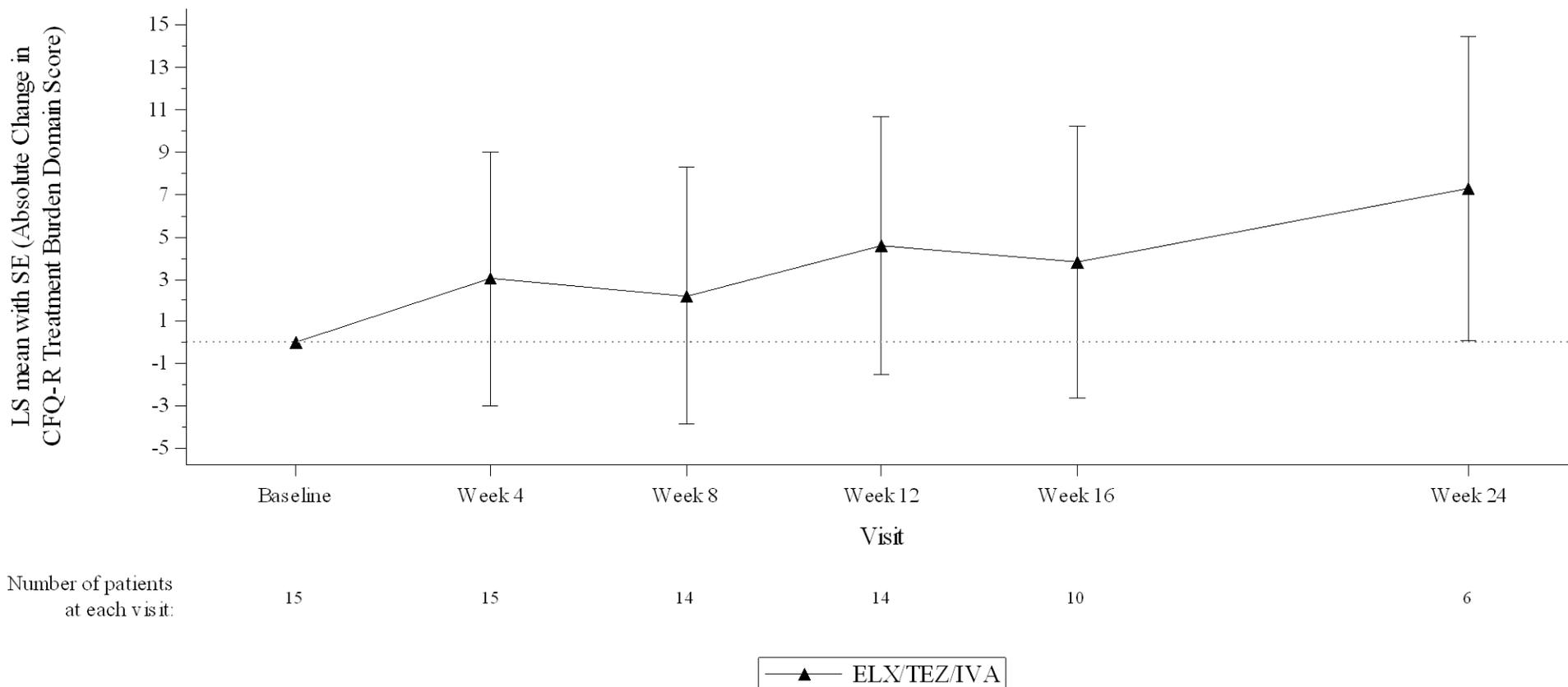
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at Baseline ≥30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

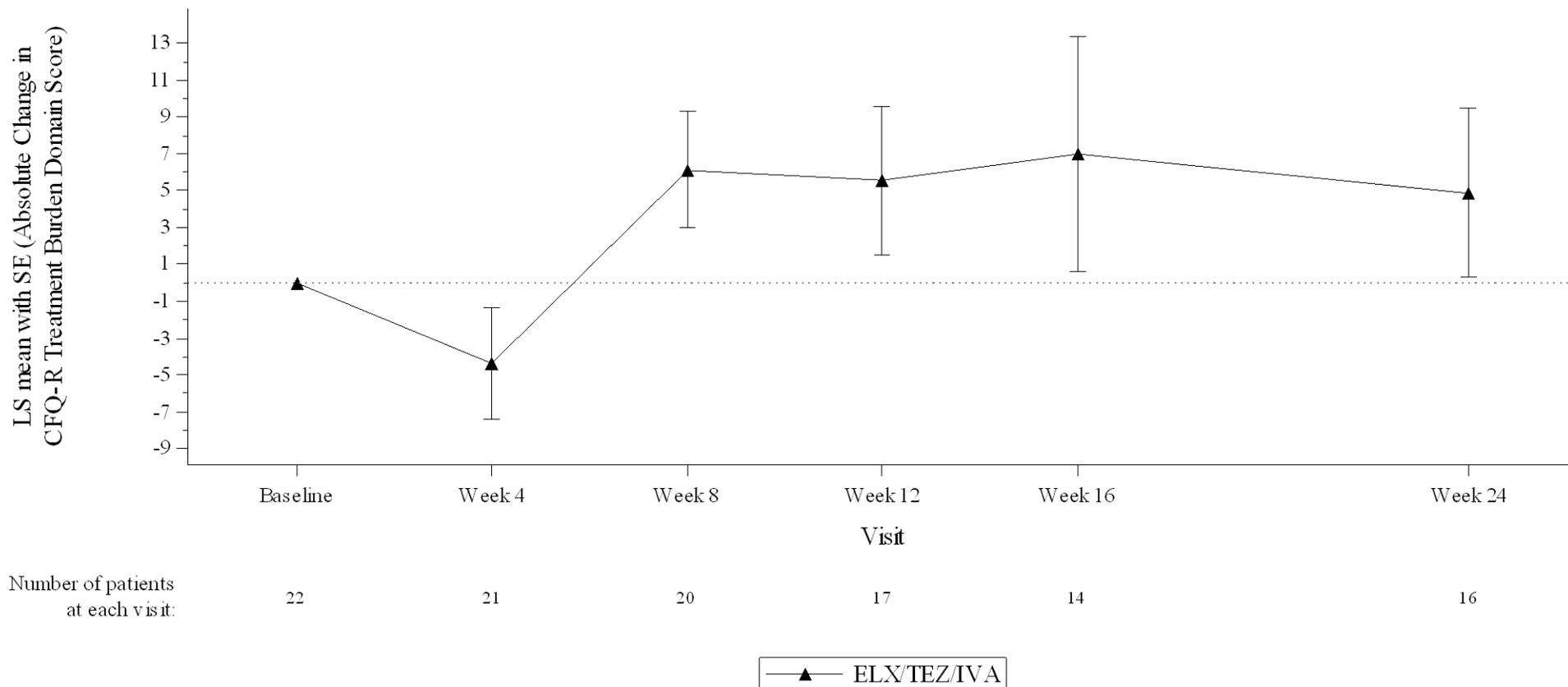
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

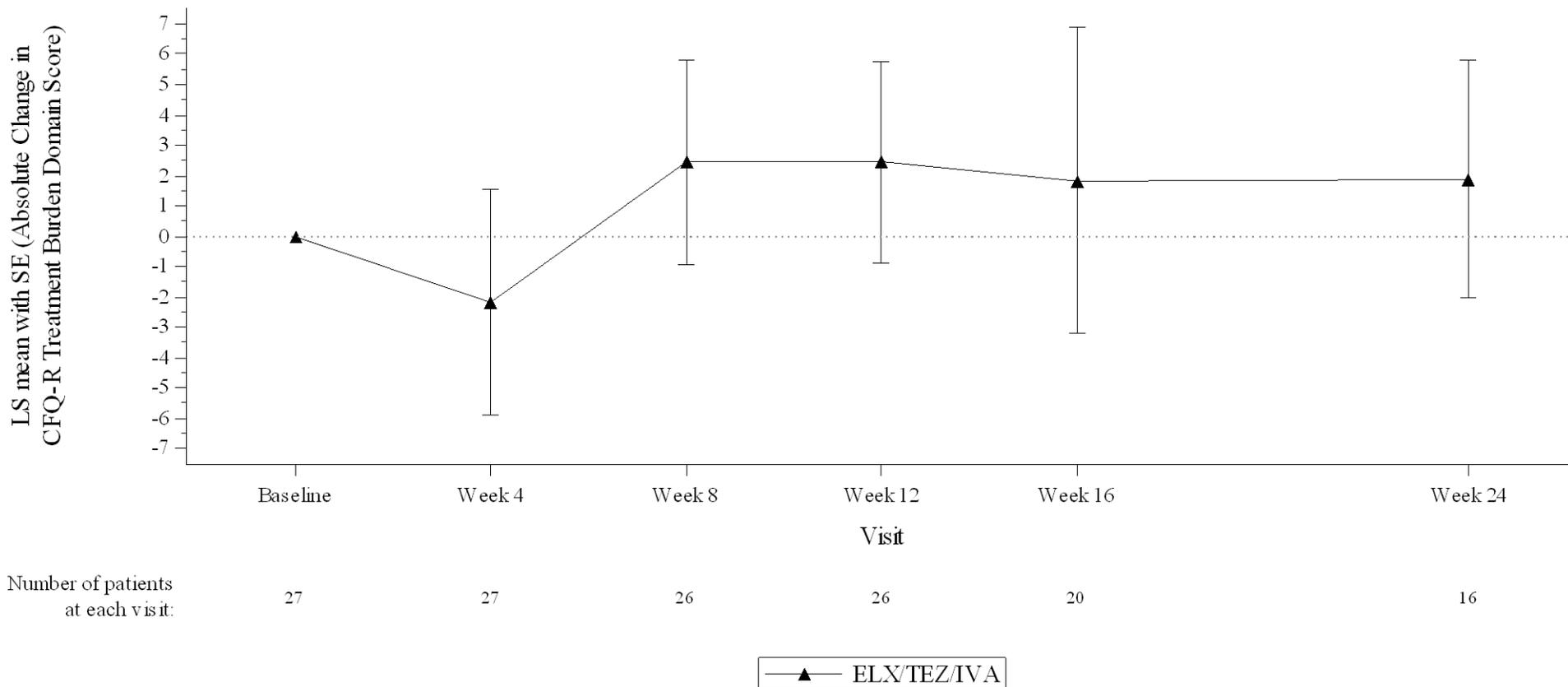
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

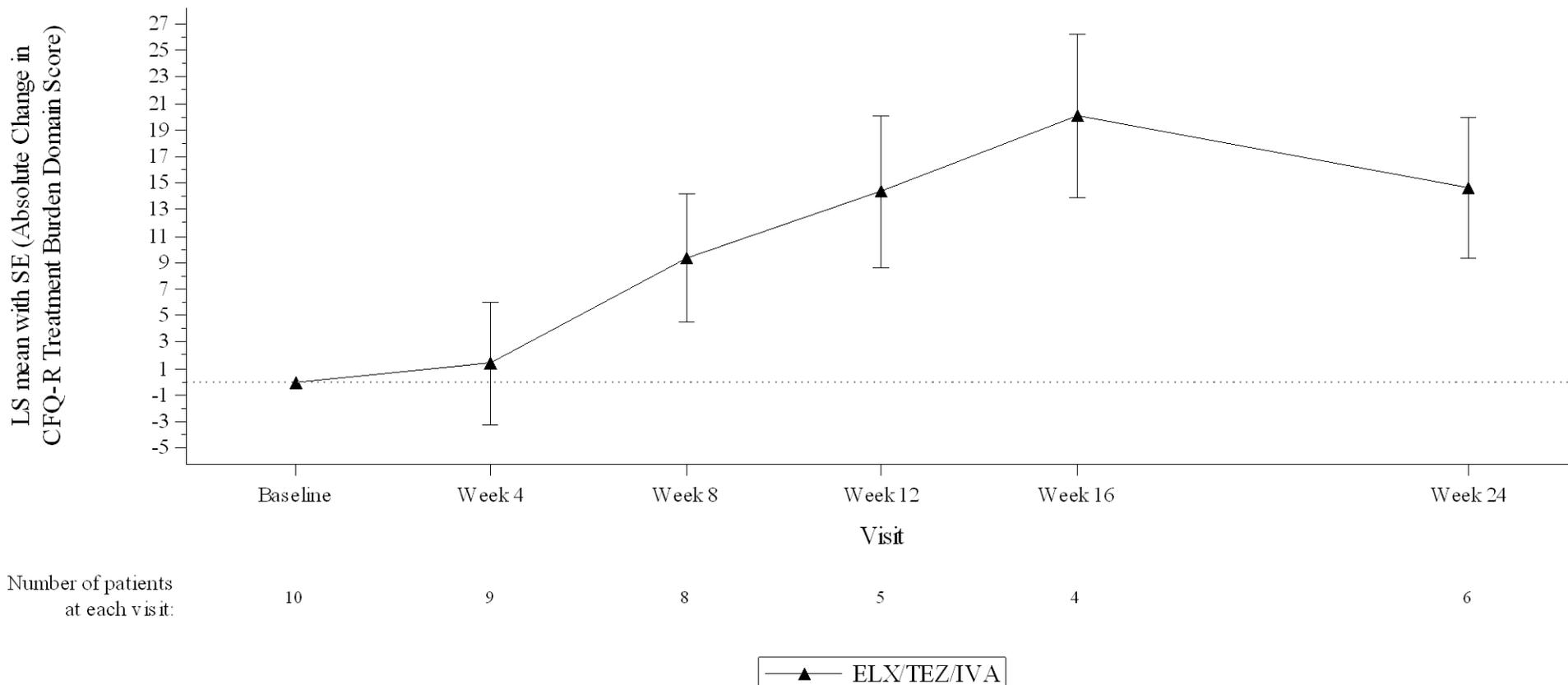
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

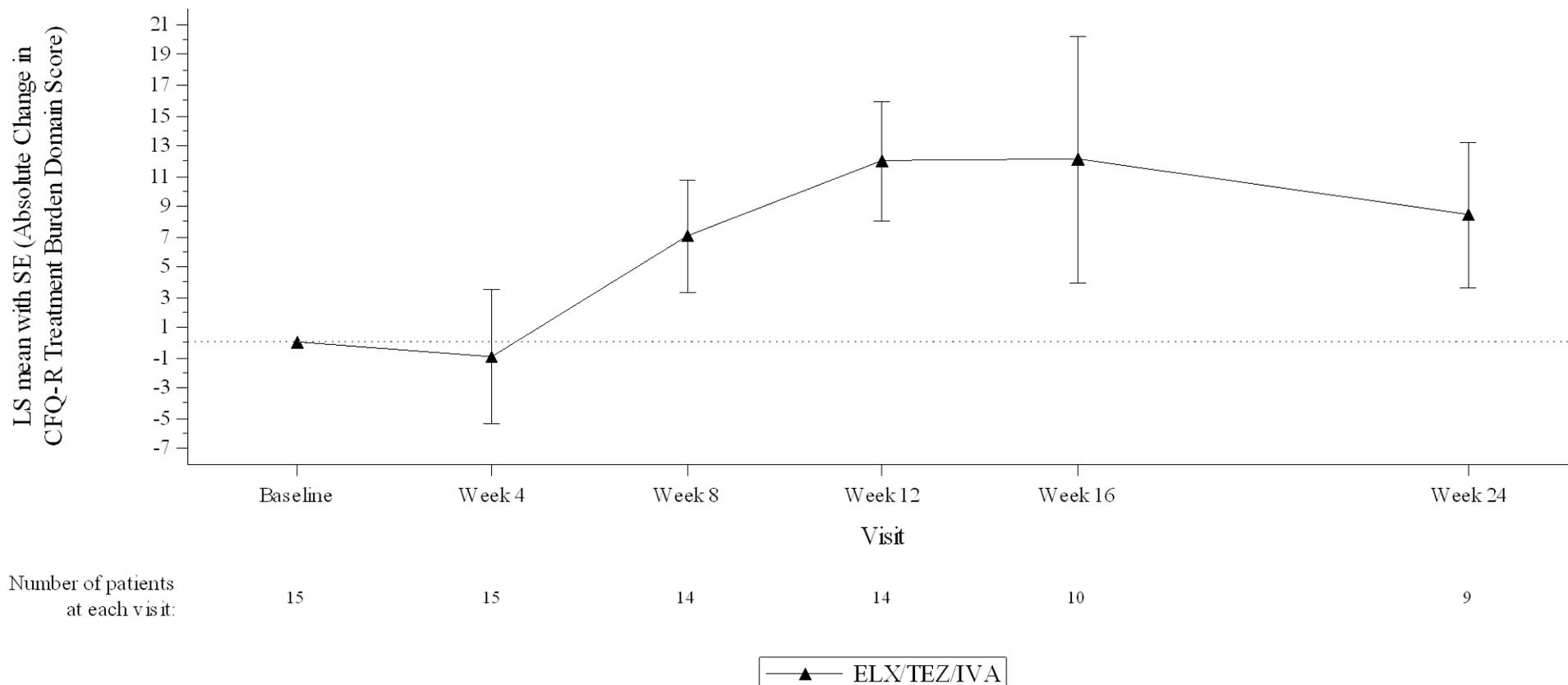
-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

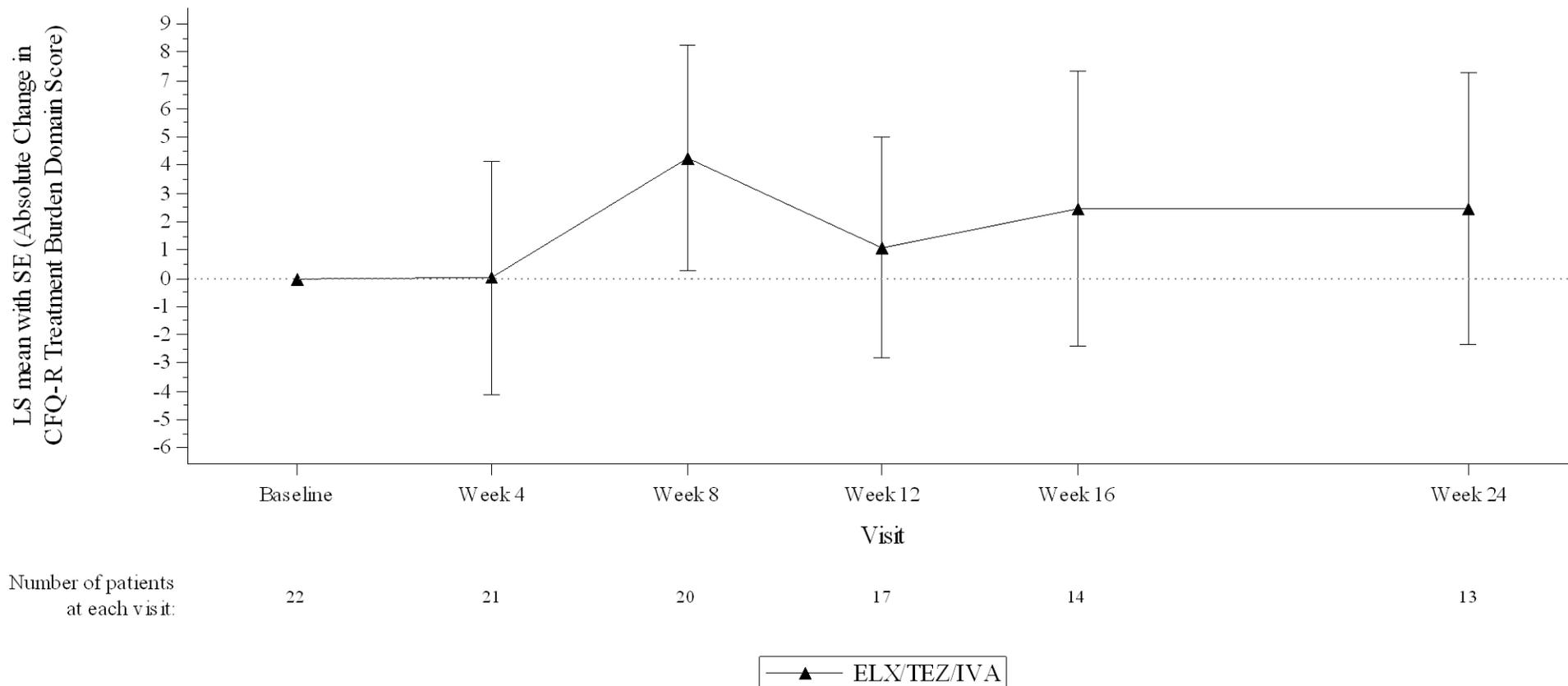
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

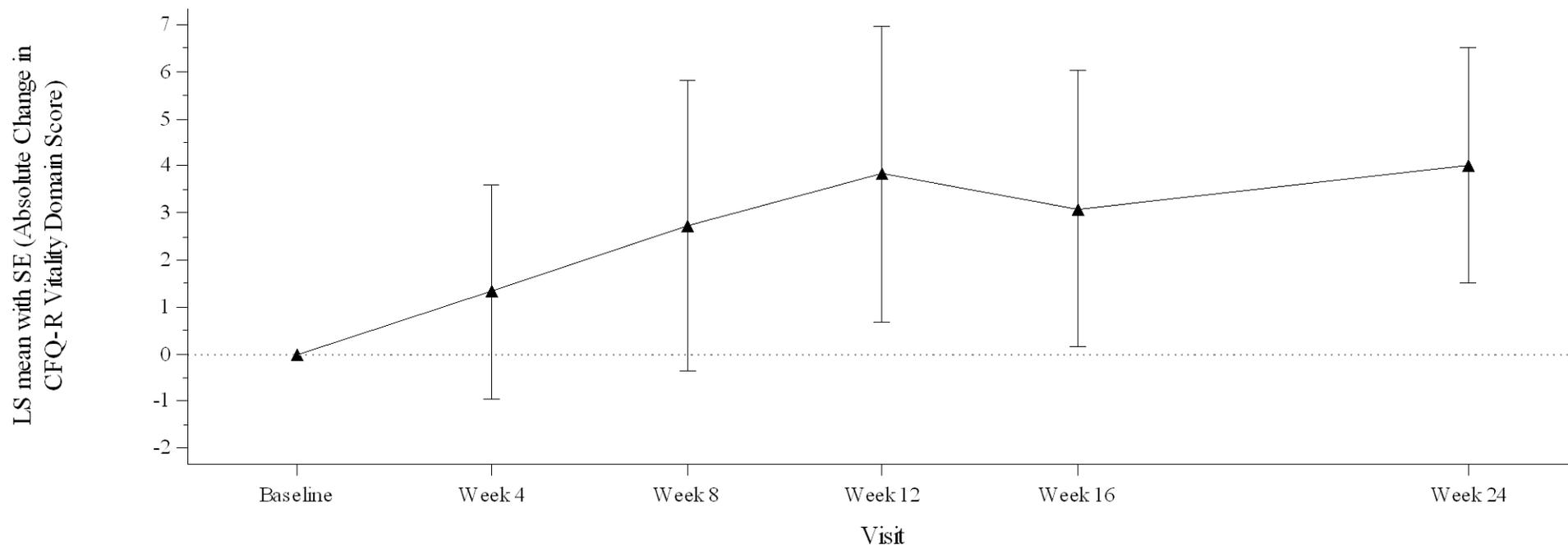
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



Number of patients
at each visit:

20

20

18

17

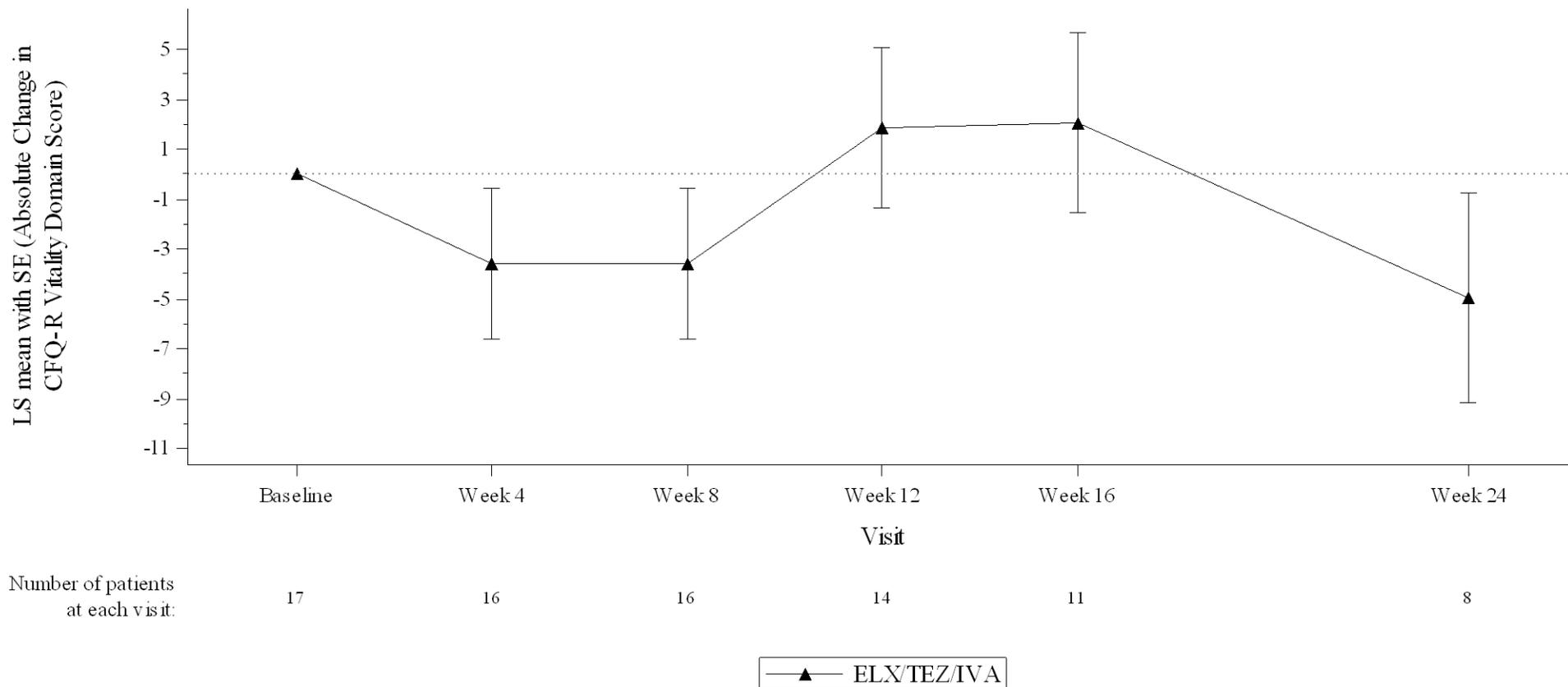
13

14

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

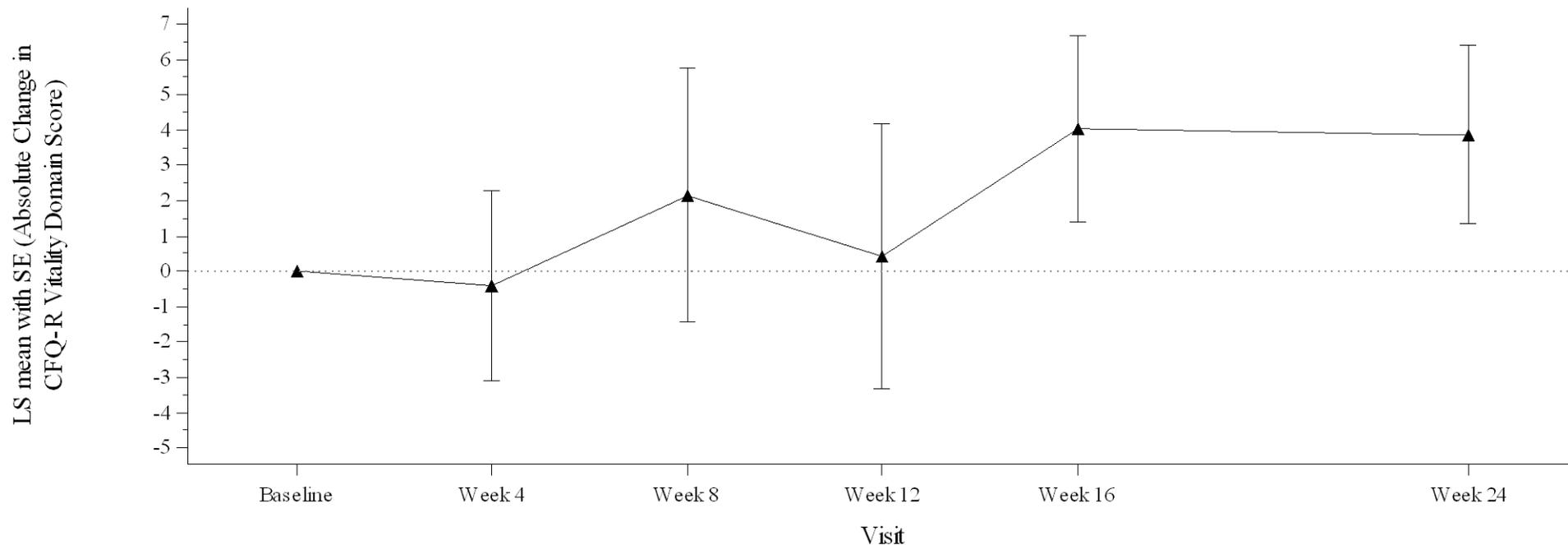
Figure 2.2.2.11.4
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at Baseline <30kg



Number of patients
at each visit:

20

19

18

16

12

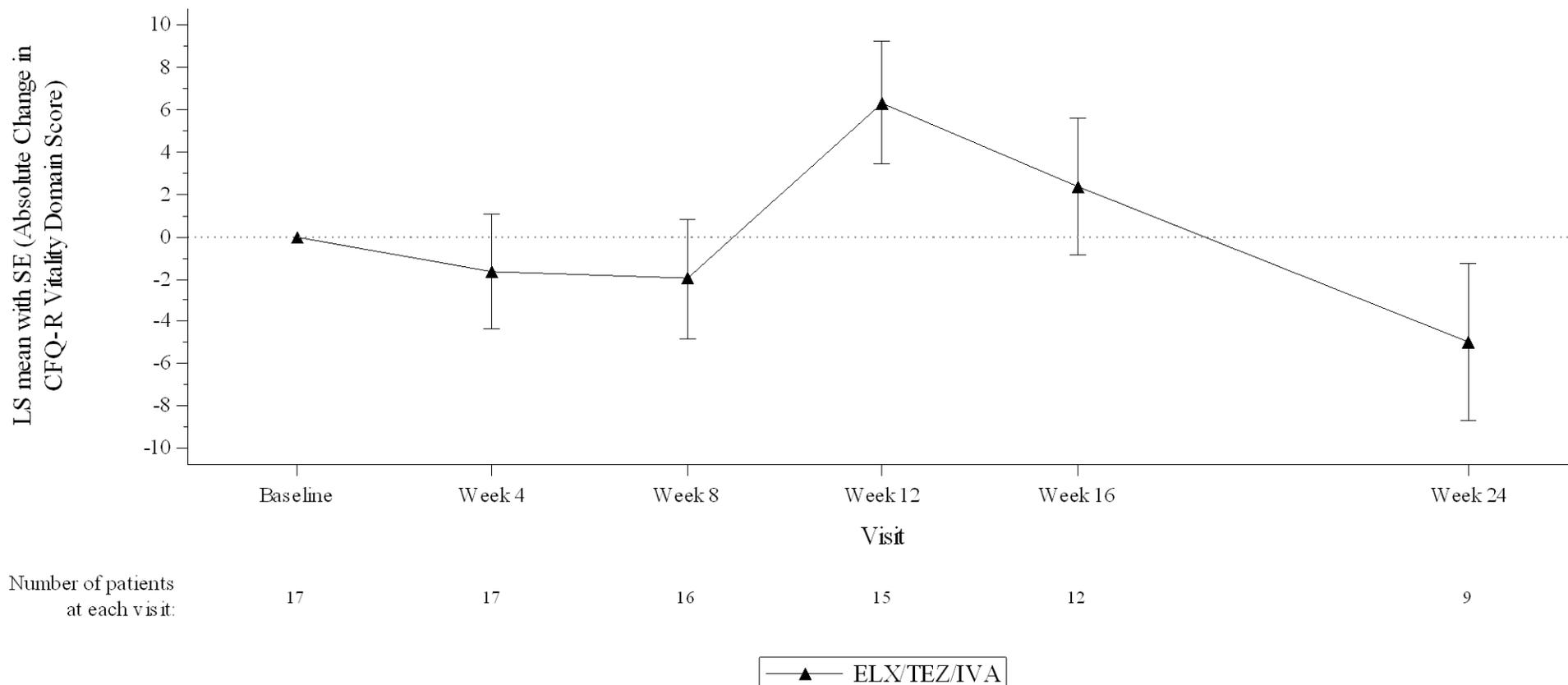
13

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

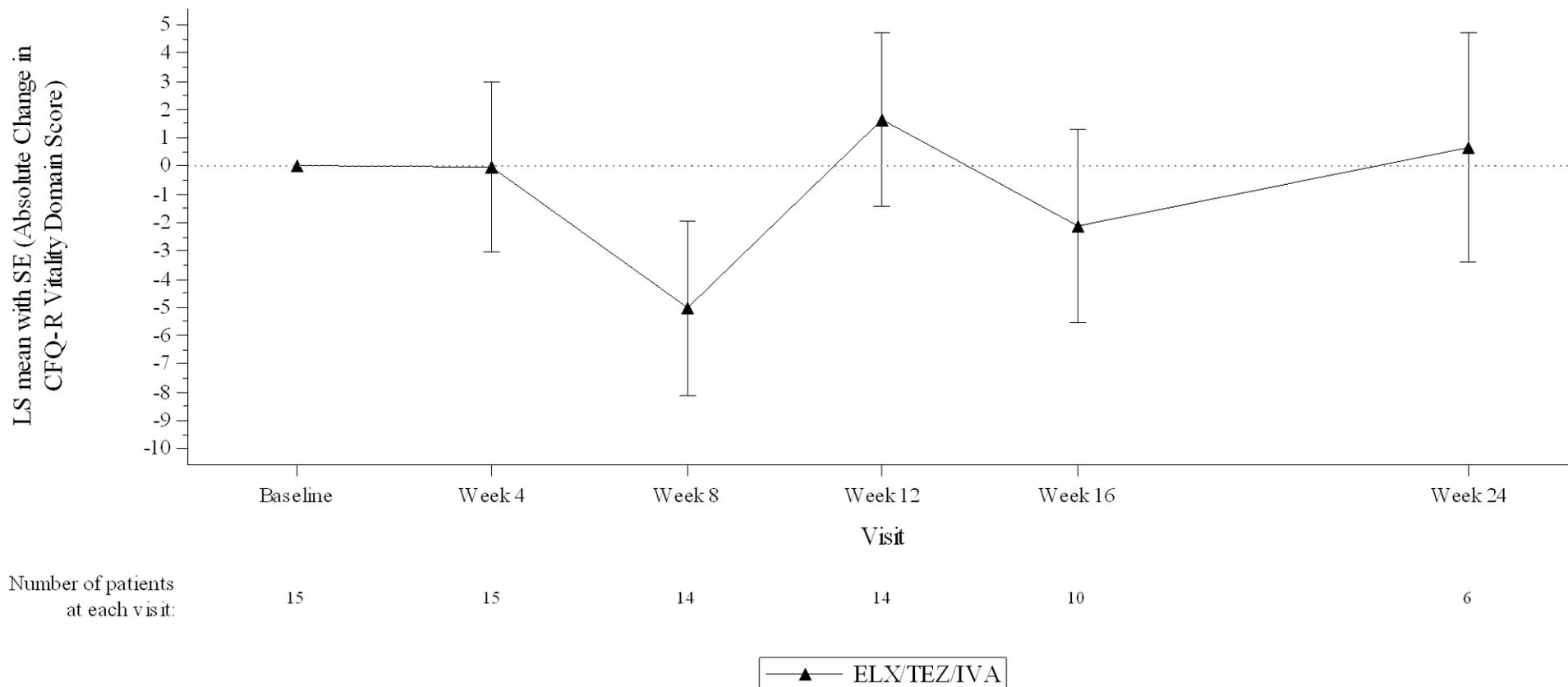
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Weight at Baseline ≥ 30 kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

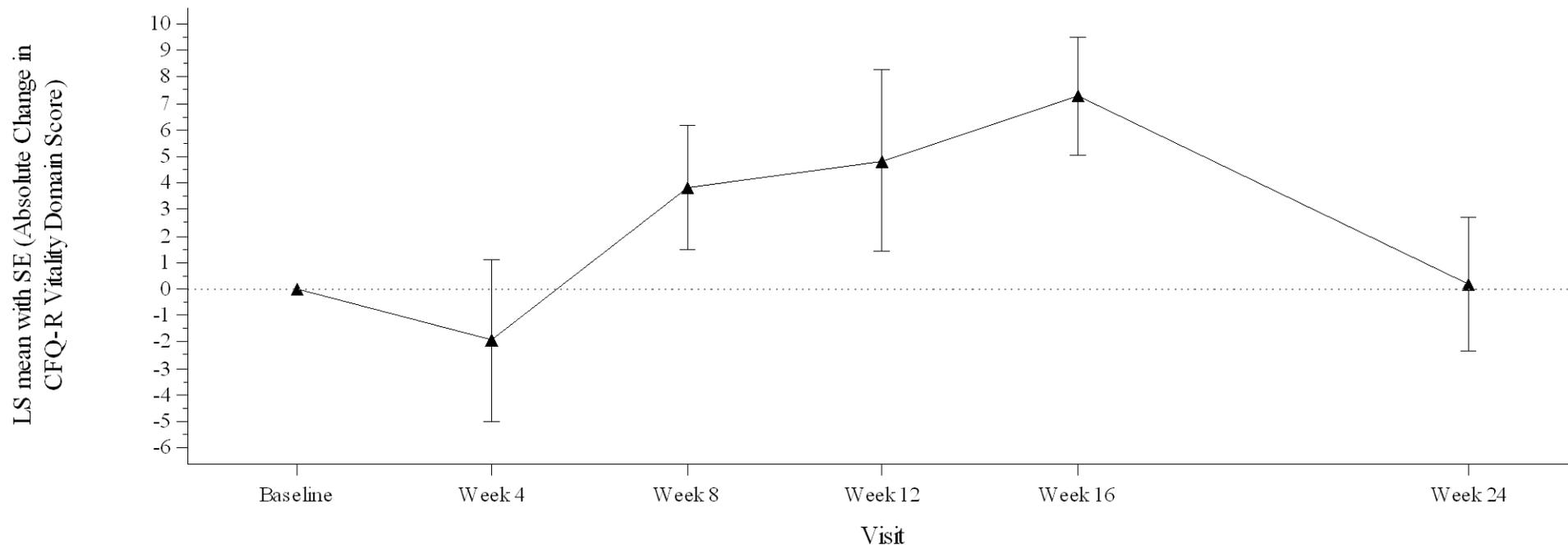
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Sex = Female



Number of patients
at each visit:

22

21

20

17

14

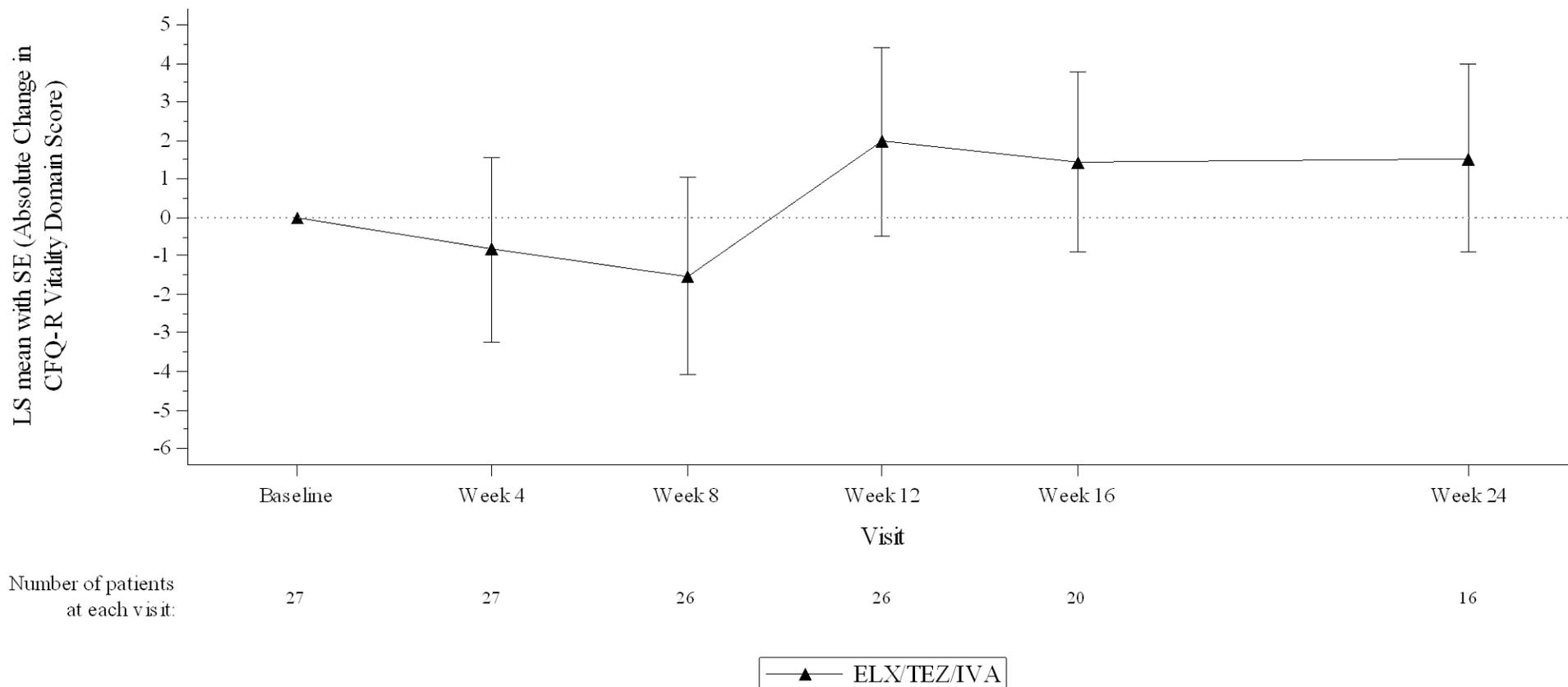
16

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

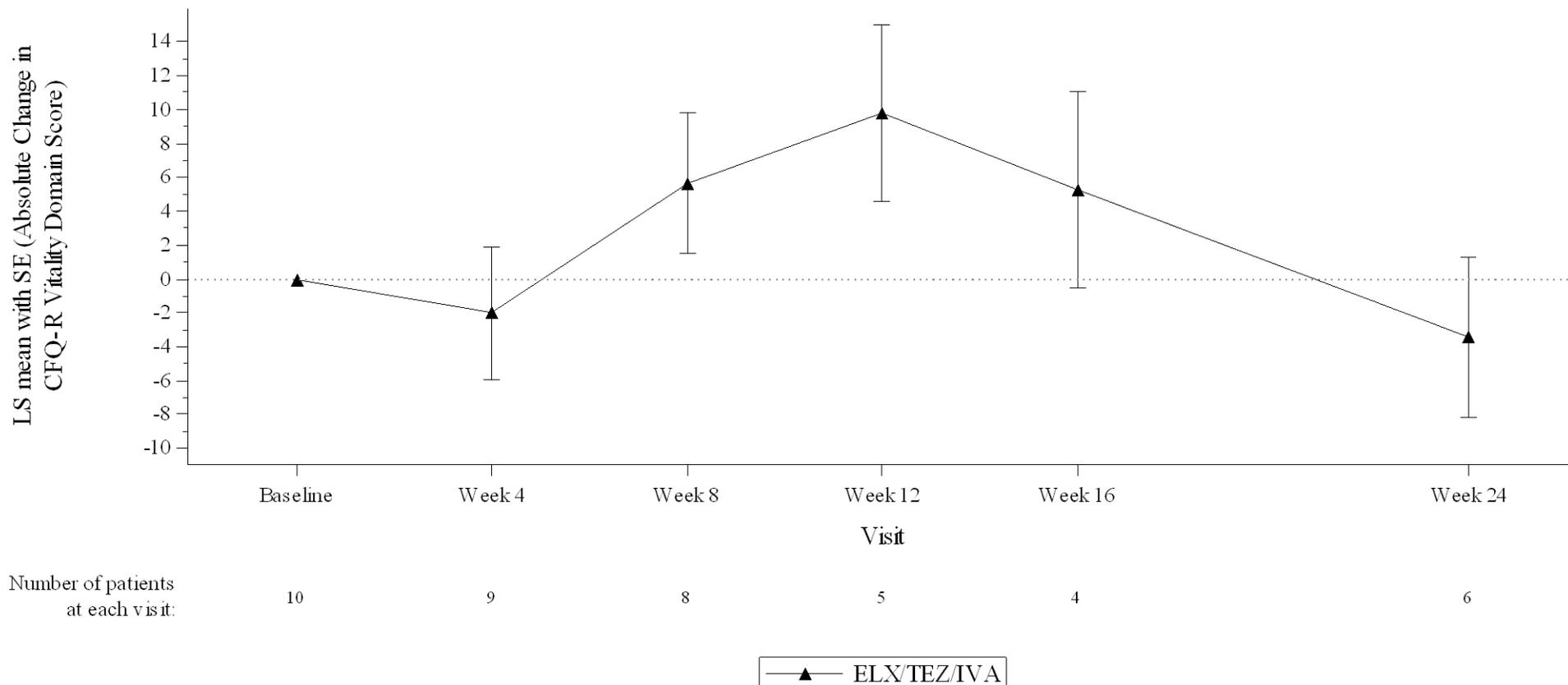
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

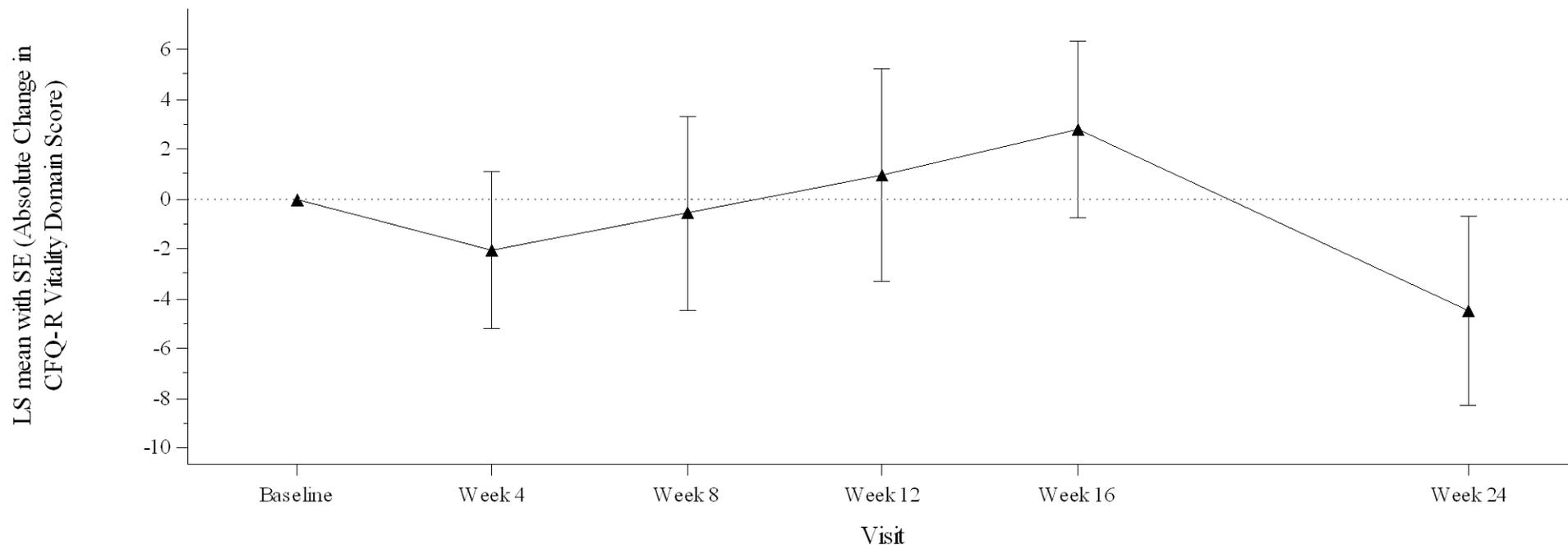
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



Number of patients
at each visit:

15

15

14

14

10

9

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

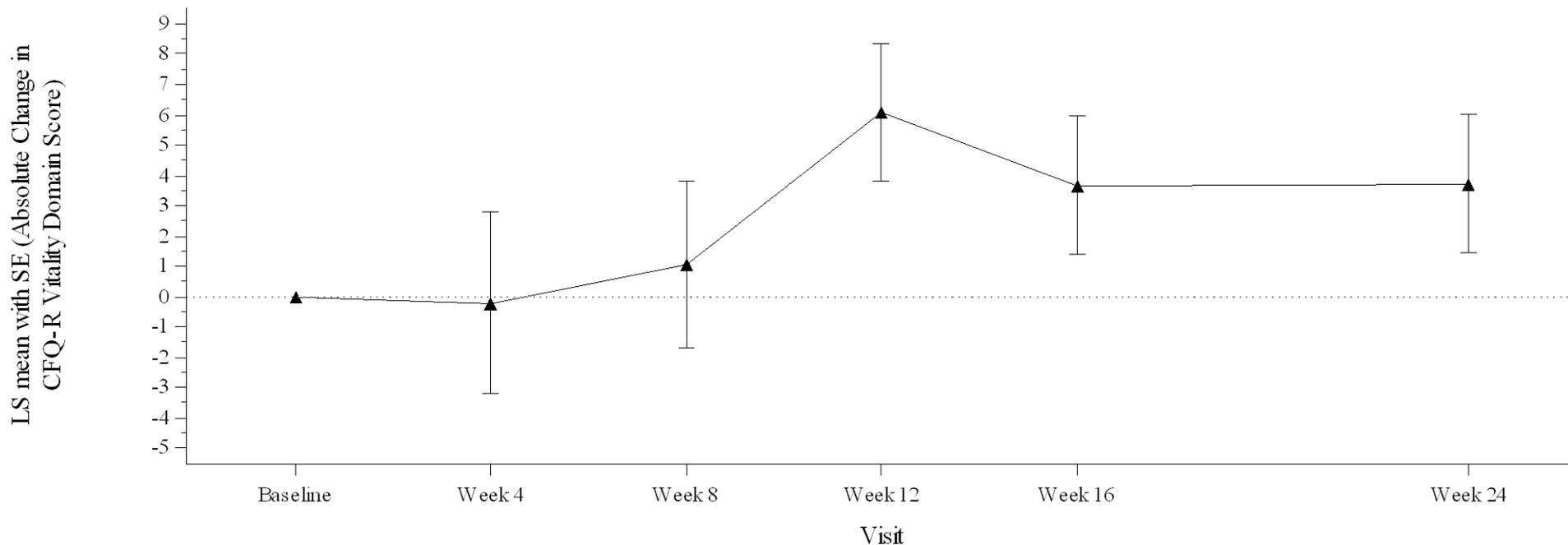
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



Number of patients
at each visit:

22

21

20

17

14

13

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

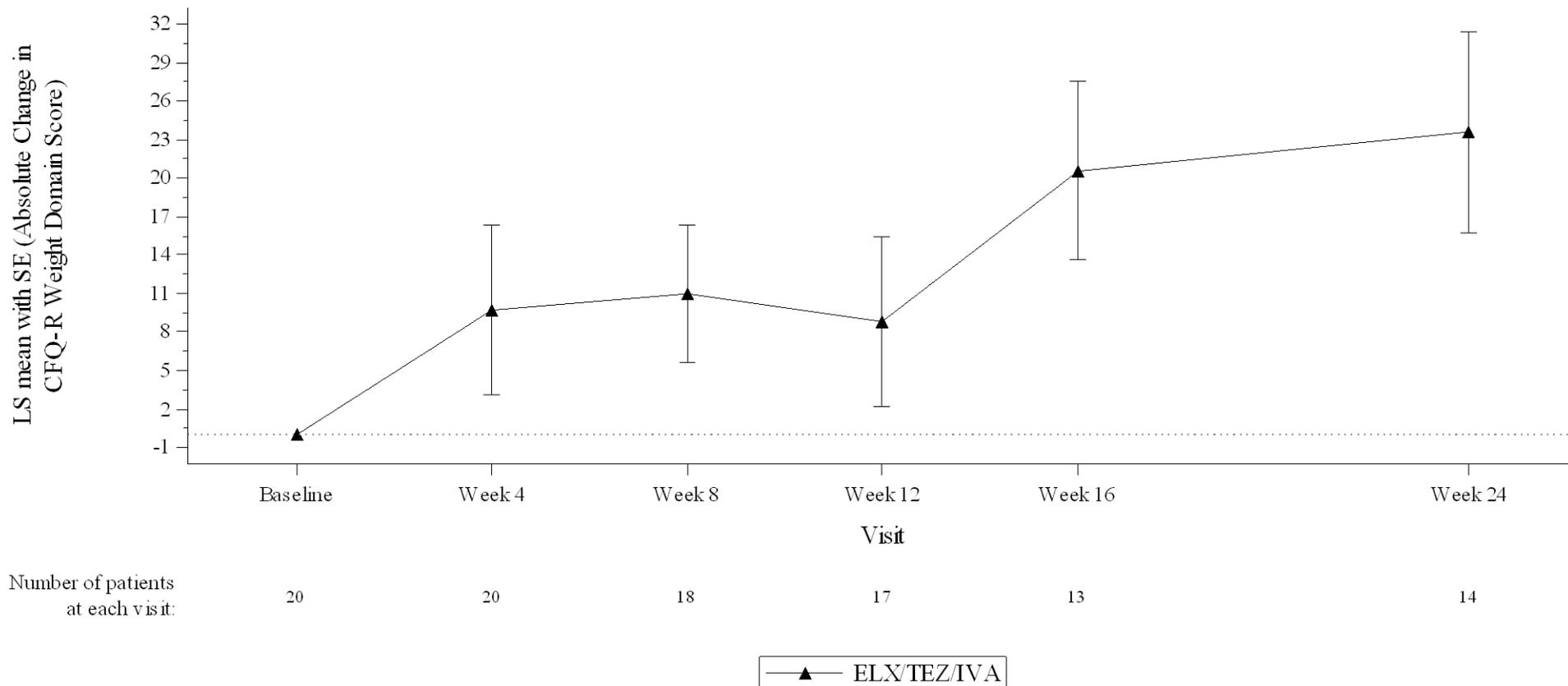
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

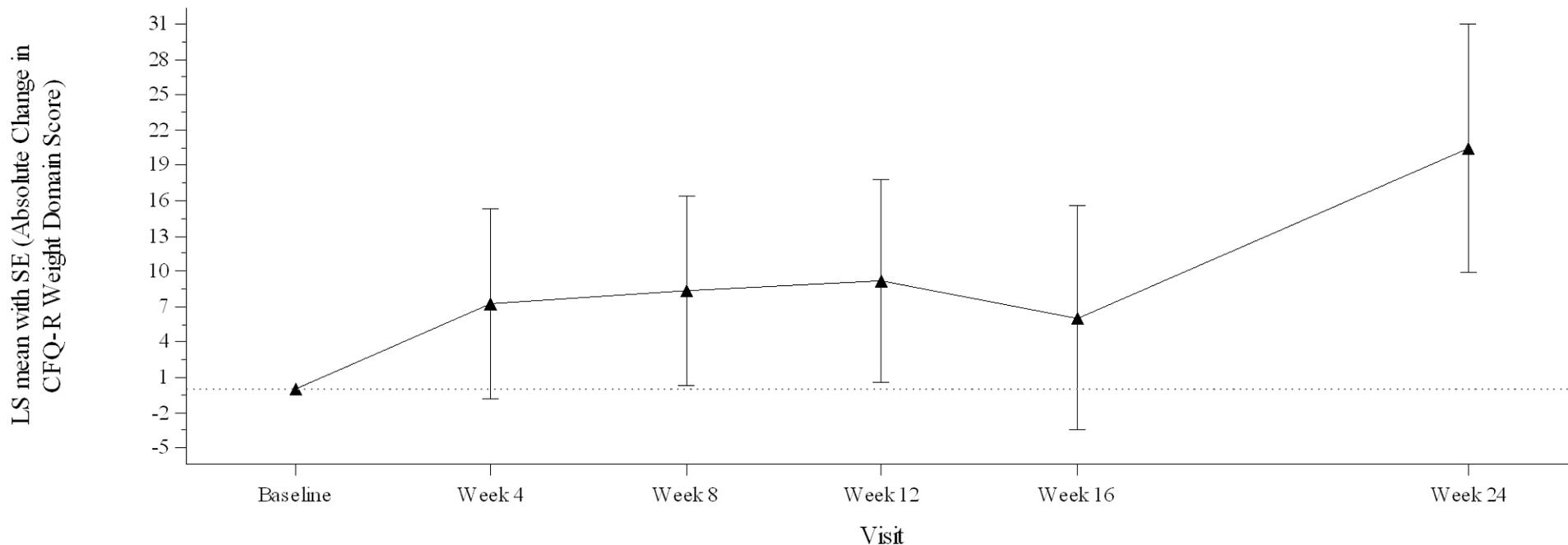
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Percent predicted FEV₁ at baseline >90%



Number of patients
at each visit:

16

15

15

13

10

8

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

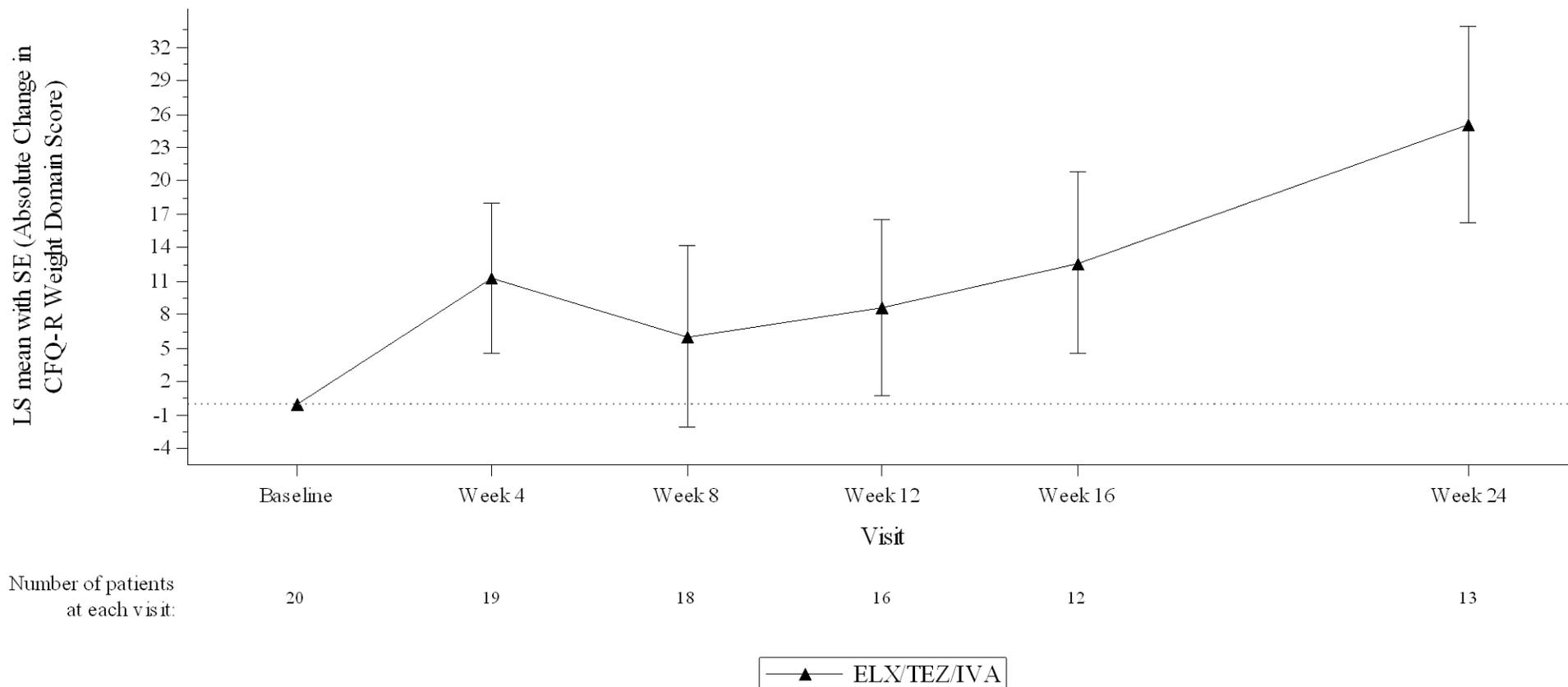
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Weight at Baseline <30kg



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

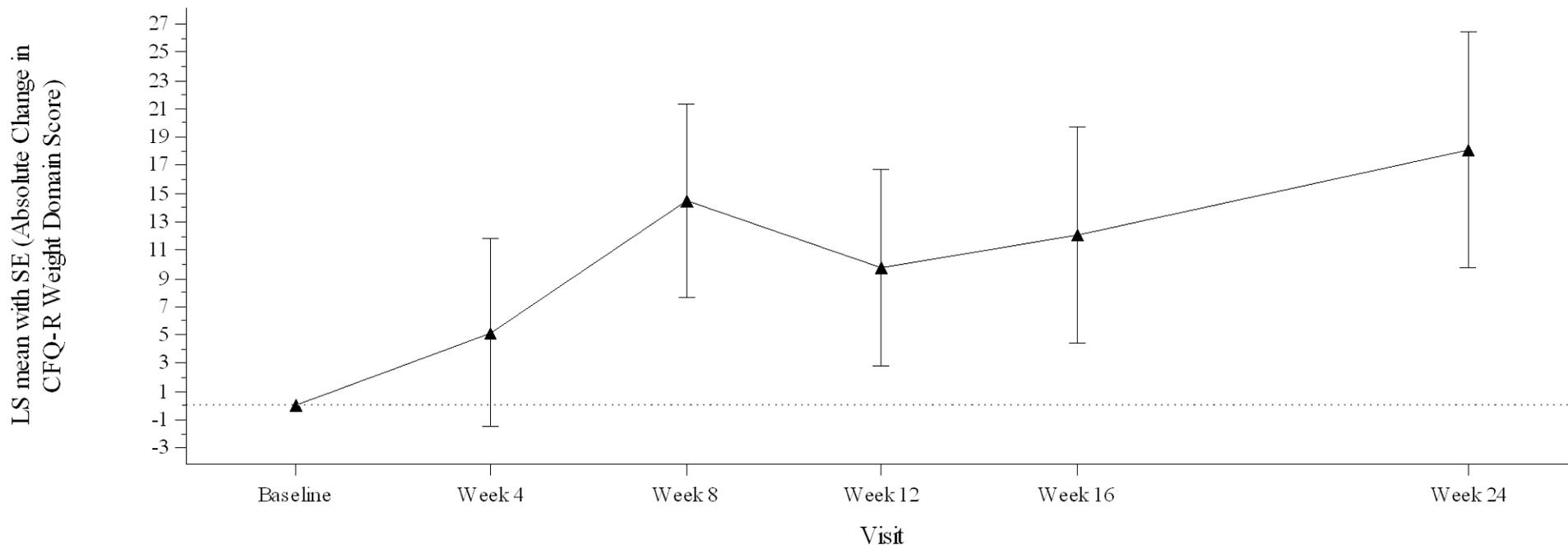
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Weight at Baseline ≥30kg



Number of patients
at each visit:

16

16

15

14

11

9

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

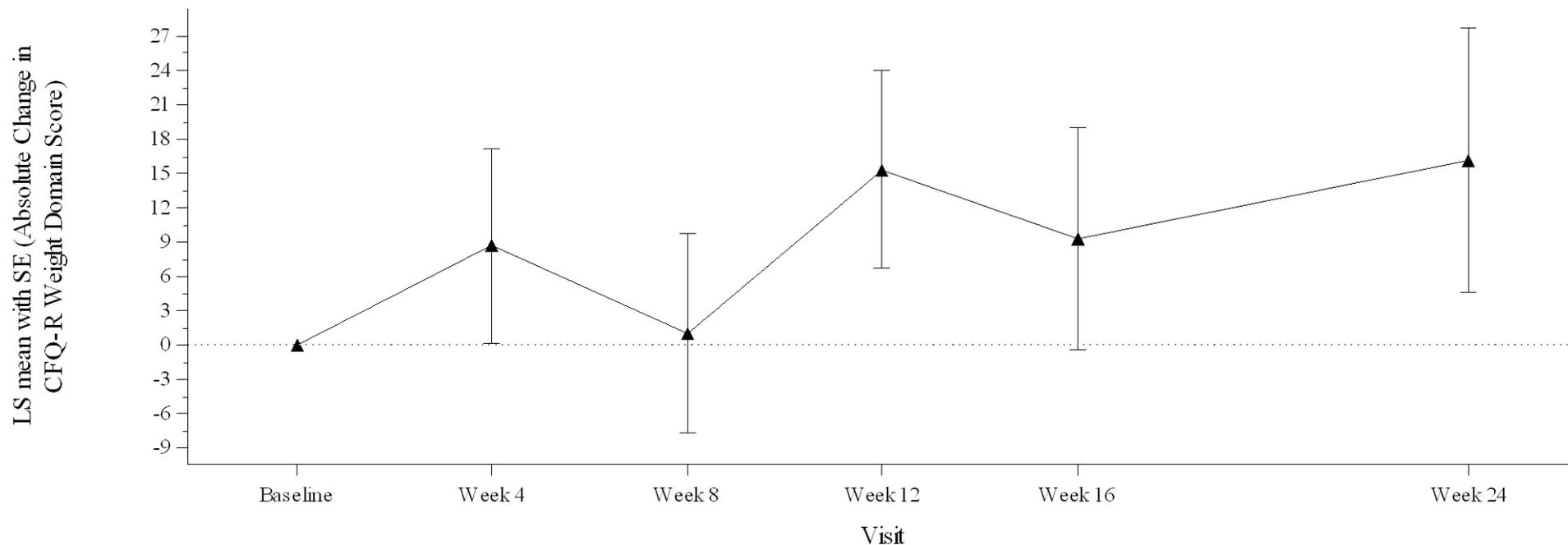
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Sex = Male



Number of patients
at each visit:

15

15

14

14

10

6

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

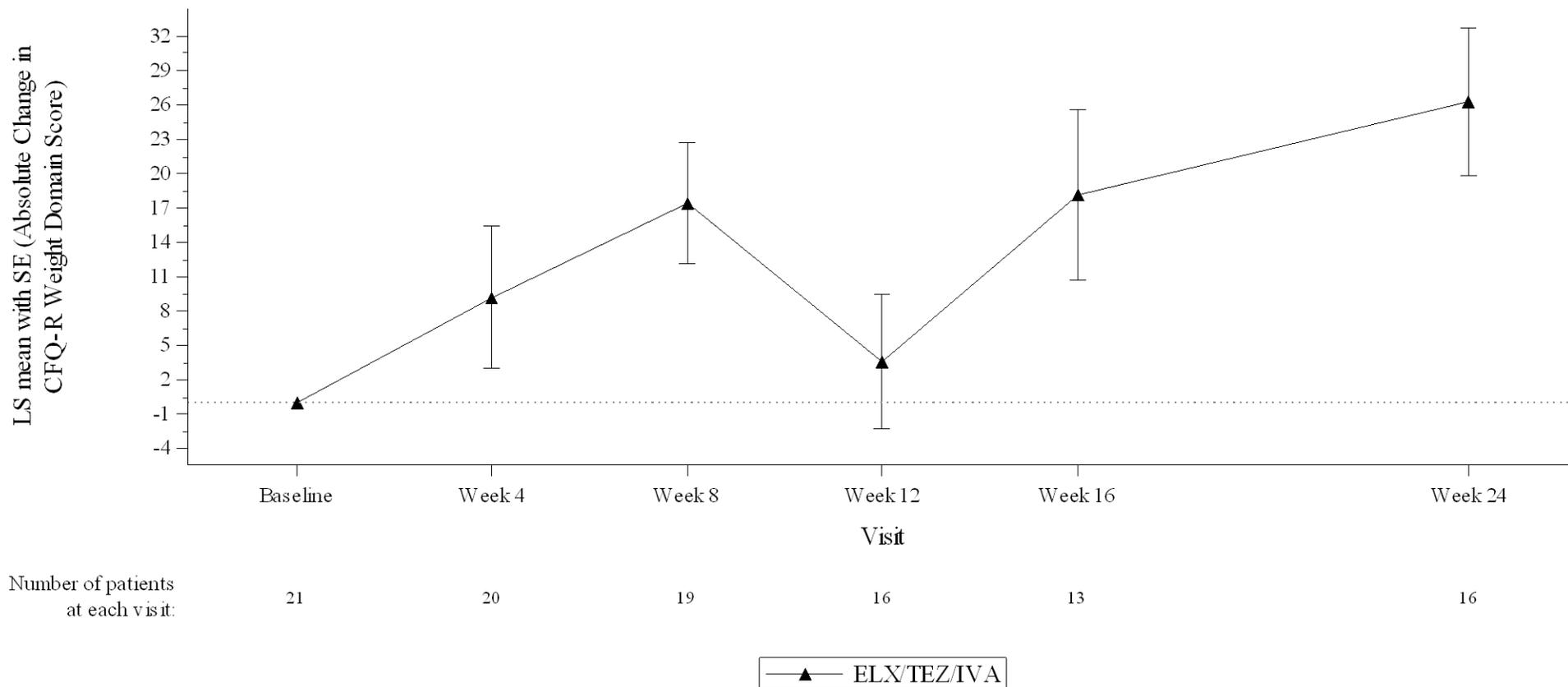
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

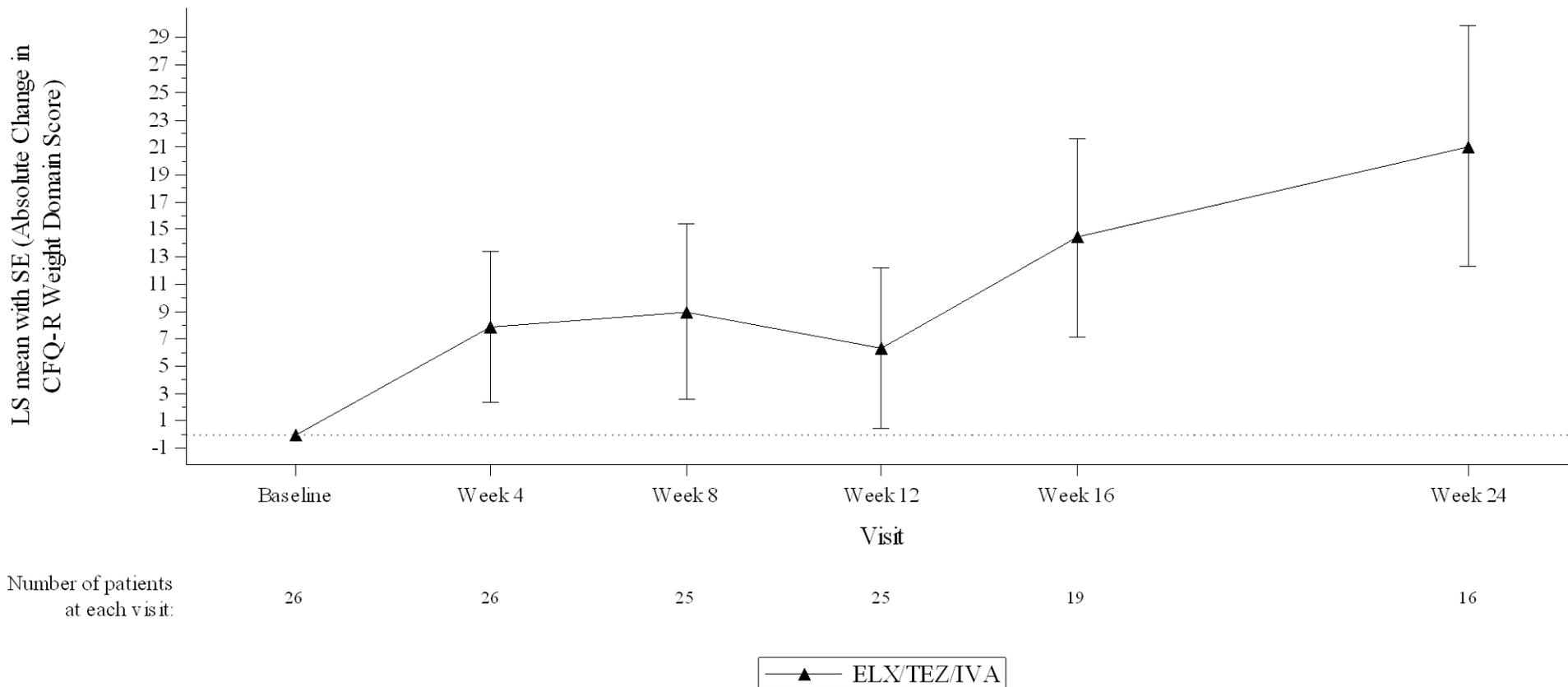
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

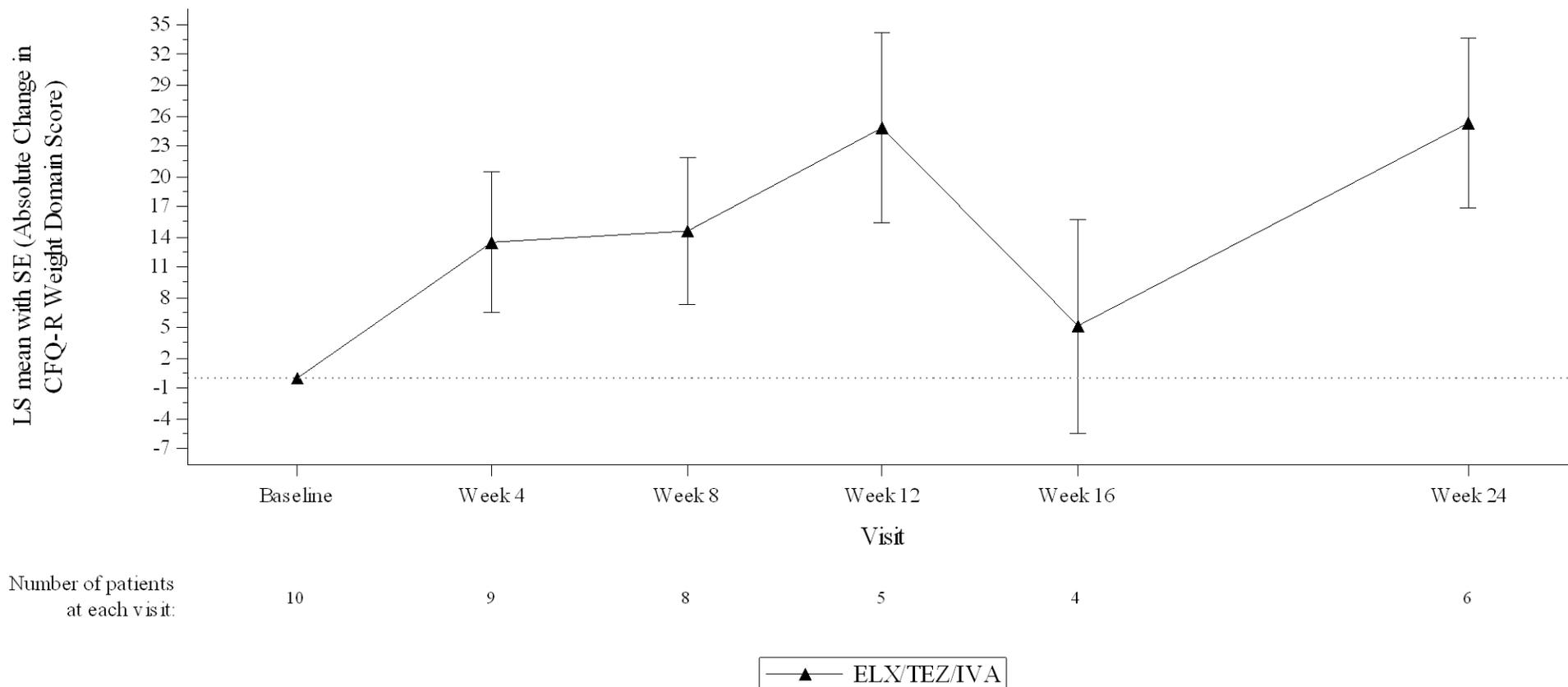
Geographic region = North America



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Geographic region = Europe (including Australia)



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

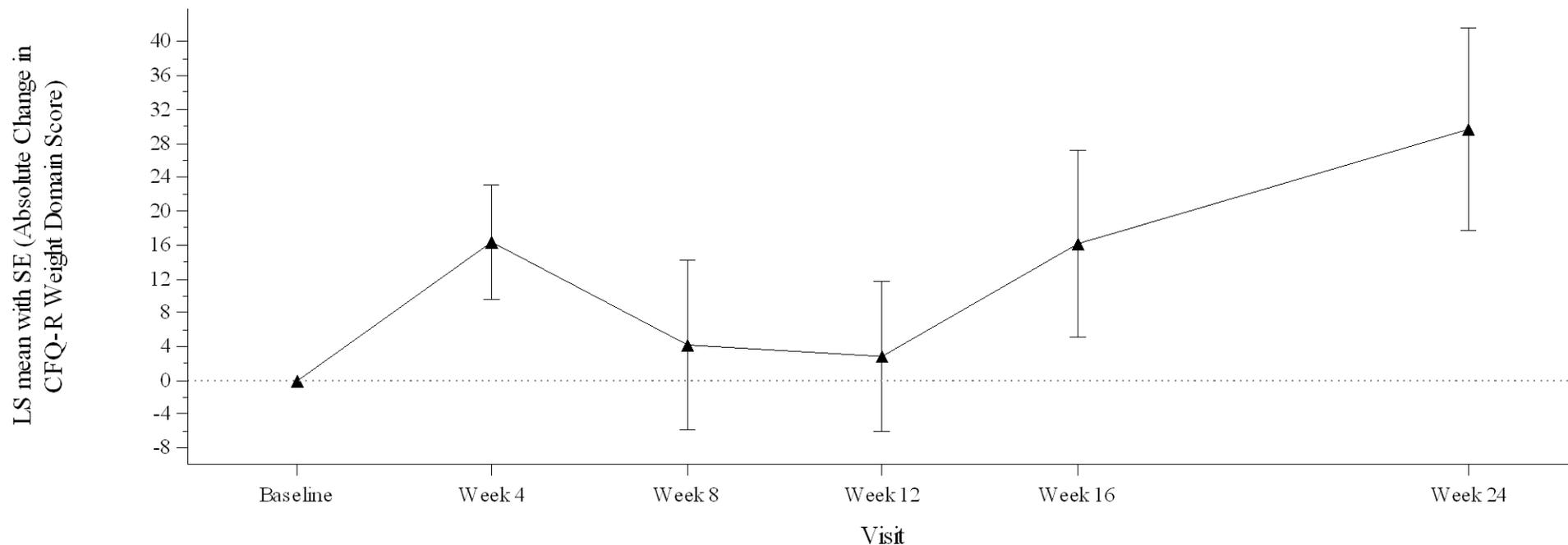
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



Number of patients
at each visit:

14

14

13

13

9

9

—▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

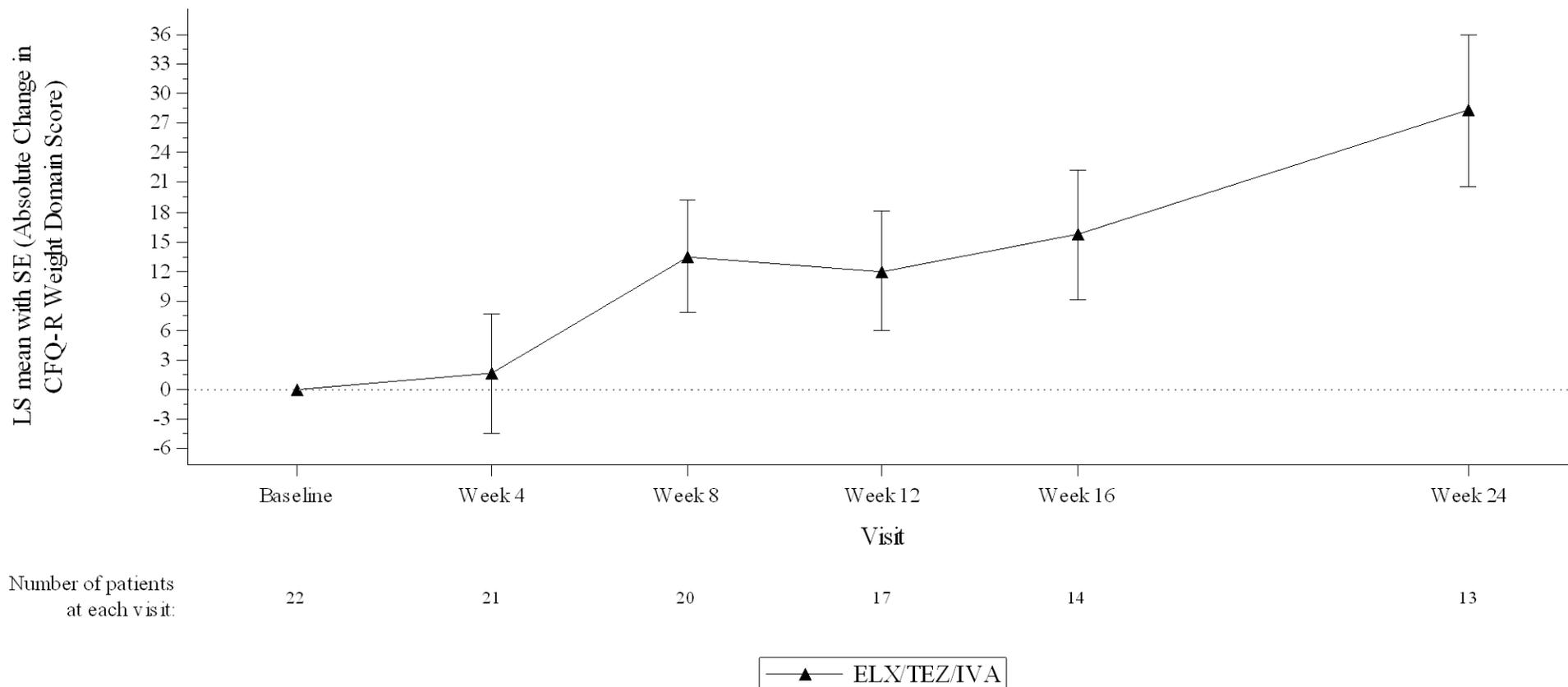
Figure 2.2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups for F/MF - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Weight domain score as covariate.
 - The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (\pm 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (\pm 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (\pm 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or the earlier of Day 169 and the end of study participation if the subject does not have the Week 24 Visit.
- The number of patients at risk at week 24 was counted at "24 weeks minus 5 days" to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for week 24.

Table 2.3.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT for F/MF - Part B
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 37 n (%)
Subjects with any TEAEs	36 (97.30)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	27 (72.97)
Cough	13 (35.14)
Nasal congestion	7 (18.92)
Oropharyngeal pain	7 (18.92)
Productive cough	4 (10.81)
Rhinorrhoea	4 (10.81)
Infections and infestations	18 (48.65)
Upper respiratory tract infection	8 (21.62)
Influenza	4 (10.81)
Gastrointestinal disorders	13 (35.14)
Diarrhoea	6 (16.22)
Vomiting	5 (13.51)
General disorders and administration site conditions	11 (29.73)
Pyrexia	7 (18.92)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (24.32)
Rash	4 (10.81)
Investigations	7 (18.92)

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.1.1

Summary of TEAEs by SOC and PT for F/MF - Part B
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 37 n (%)
Nervous system disorders	6 (16.22)
Headache	6 (16.22)

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.1.1.1

Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/MF - Part B
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ELX/TEZ/IVA N = 37 n (%)
Subjects with any TEAEs	36 (97.30)
Grade 1	20 (54.05)
Grade 2	16 (43.24)
Grade 3	0
Grade 4	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	27 (72.97)
Grade 1	21 (56.76)
Grade 2	6 (16.22)
Grade 3	0
Grade 4	0
Cough	13 (35.14)
Grade 1	12 (32.43)
Grade 2	1 (2.70)
Grade 3	0
Grade 4	0
Nasal congestion	7 (18.92)
Grade 1	6 (16.22)
Grade 2	1 (2.70)
Grade 3	0
Grade 4	0

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.1.1.1

Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 37
Maximum Severity	n (%)
Oropharyngeal pain	7 (18.92)
Grade 1	5 (13.51)
Grade 2	2 (5.41)
Grade 3	0
Grade 4	0
Productive cough	4 (10.81)
Grade 1	2 (5.41)
Grade 2	2 (5.41)
Grade 3	0
Grade 4	0
Rhinorrhoea	4 (10.81)
Grade 1	4 (10.81)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Infections and infestations	18 (48.65)
Grade 1	13 (35.14)
Grade 2	5 (13.51)
Grade 3	0
Grade 4	0

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.1.1.1

Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 37
Maximum Severity	n (%)
Upper respiratory tract infection	8 (21.62)
Grade 1	7 (18.92)
Grade 2	1 (2.70)
Grade 3	0
Grade 4	0
Influenza	4 (10.81)
Grade 1	2 (5.41)
Grade 2	2 (5.41)
Grade 3	0
Grade 4	0
Gastrointestinal disorders	13 (35.14)
Grade 1	12 (32.43)
Grade 2	1 (2.70)
Grade 3	0
Grade 4	0
Diarrhoea	6 (16.22)
Grade 1	6 (16.22)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/MF - Part B
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ELX/TEZ/IVA N = 37 n (%)
Vomiting	5 (13.51)
Grade 1	5 (13.51)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
General disorders and administration site conditions	11 (29.73)
Grade 1	7 (18.92)
Grade 2	4 (10.81)
Grade 3	0
Grade 4	0
Pyrexia	7 (18.92)
Grade 1	4 (10.81)
Grade 2	3 (8.11)
Grade 3	0
Grade 4	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (24.32)
Grade 1	8 (21.62)
Grade 2	1 (2.70)
Grade 3	0
Grade 4	0

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.1.1.1

Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/MF - Part B
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ELX/TEZ/IVA N = 37 n (%)
Rash	4 (10.81)
Grade 1	4 (10.81)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Investigations	7 (18.92)
Grade 1	6 (16.22)
Grade 2	1 (2.70)
Grade 3	0
Grade 4	0
Nervous system disorders	6 (16.22)
Grade 1	4 (10.81)
Grade 2	2 (5.41)
Grade 3	0
Grade 4	0
Headache	6 (16.22)
Grade 1	4 (10.81)
Grade 2	2 (5.41)
Grade 3	0
Grade 4	0

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.1.2

Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 37
	n (%)

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 5% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.1.3
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 37 n (%)
Subjects with any Serious TEAEs	1 (2.70)

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 5% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.1.4
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 37
	n (%)
Subjects with any TEAEs leading to treatment discontinuation	1 (2.70)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (2.70)
Rash erythematous	1 (2.70)

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-socpt-disc-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:48

Table 2.3.1.5
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events - Total and by Severity for F/MF - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events	2 (5.41)
Subjects with non-severe events (Maximum Grade 1/2)	2 (5.41)
Subjects with severe events (Maximum Grade 3/4)	0
Subjects with serious events	0

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaesie-et-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:48

Table 2.3.1.6
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events - Total and by Severity for F/MF - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Rash Events	8 (21.62)
Subjects with non-severe events (Maximum Grade 1/2)	8 (21.62)
Subjects with severe events (Maximum Grade 3/4)	0
Subjects with serious events	0

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaes-rash-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:48

Table 2.3.1.7
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events for F/MF - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA
	N = 37
	n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events	3 (8.11)

ELX/TEZ/IVA
N = 37
n (%)

No data met the criteria for this table.

Table 2.3.2.1.1
Subgroup Factor Test for TEAEs by SOC and PT for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
Subjects with any TEAEs	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%)	0.3500
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.3500
Sex (Male vs. Female)	0.2195
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.0957
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.2195

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- [1] P-value based on Chi-square test. If the overall rate or any SOC/PT level rate is 100%, display "NA" because Chi-square statistics are undefined in this case.

- P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.1
 Subgroup Factor Test for TEAEs by SOC and PT for F/MF - Part B
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%)	0.6587
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.0740
Sex (Male vs. Female)	0.1423
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.2795
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.9675

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- [1] P-value based on Chi-square test. If the overall rate or any SOC/PT level rate is 100%, display "NA" because Chi-square statistics are undefined in this case.

- P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.1
 Subgroup Factor Test for TEAEs by SOC and PT for F/MF - Part B
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
Cough	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (<=90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. >=30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.2405
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. >=10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- [1] P-value based on Chi-square test. If the overall rate or any SOC/PT level rate is 100%, display "NA" because Chi-square statistics are undefined in this case.

- P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.1
 Subgroup Factor Test for TEAEs by SOC and PT for F/MF - Part B
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
Infections and infestations	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	0.3848
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	0.5218
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.6378

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- [1] P-value based on Chi-square test. If the overall rate or any SOC/PT level rate is 100%, display "NA" because Chi-square statistics are undefined in this case.

- P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.1
 Subgroup Factor Test for TEAEs by SOC and PT for F/MF - Part B
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
Gastrointestinal disorders	
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Sex (Male vs. Female)	0.1113
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI _{2.5} at baseline (<10 vs. ≥10)	-
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	-

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- [1] P-value based on Chi-square test. If the overall rate or any SOC/PT level rate is 100%, display "NA" because Chi-square statistics are undefined in this case.

- P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at baseline - ≤90%

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 20 n (%)
Subjects with any TEAEs	19 (95.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (70.00)

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at baseline - >90%

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 17
	n (%)
Subjects with any TEAEs	17 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (76.47)

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Weight at baseline - <30kg

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 20 n (%)
Subjects with any TEAEs	19 (95.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (85.00)

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
Subjects with any TEAEs	17 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (58.82)

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex - Male

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 15 n (%)
Subjects with any TEAEs	14 (93.33)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (60.00)
Infections and infestations	6 (40.00)
Gastrointestinal disorders	3 (20.00)

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex - Female

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 22 n (%)
Subjects with any TEAEs	22 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	18 (81.82)
Infections and infestations	12 (54.55)
Gastrointestinal disorders	10 (45.45)

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Geographic region - North America

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 27 n (%)
Subjects with any TEAEs	27 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (77.78)
Cough	11 (40.74)
Infections and infestations	14 (51.85)

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Geographic region - Europe (including Australia)

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 10 n (%)
Subjects with any TEAEs	9 (90.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (60.00)
Cough	2 (20.00)
Infections and infestations	4 (40.00)

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
LCI_{2.5} at baseline - <10

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 19 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
LCI_{2.5} at baseline - ≥10

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 9 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Positive

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 15 n (%)
Subjects with any TEAEs	14 (93.33)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (73.33)
Infections and infestations	8 (53.33)

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Negative

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 22 n (%)
Subjects with any TEAEs	22 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (72.73)
Infections and infestations	10 (45.45)

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.2.1
Subgroup Factor Test for Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class	P-value[1]
Preferred Term	
Subgroup	

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-socpt-g34-5pct-sub-test-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 7:52

Table 2.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at baseline - ≤90%

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 20 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at baseline - >90%

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 17 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Weight at baseline - <30kg

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 20 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 17 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex - Male

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 15 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex - Female

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 22 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Geographic region - North America

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 27 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Geographic region - Europe (including Australia)

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 10 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
LCI_{2.5} at baseline - <10

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 19 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
LCI_{2.5} at baseline - ≥10

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 9 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Positive

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 15 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Negative

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 22 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.3.1
Subgroup Factor Test for Serious TEAEs by SOC and PT for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class	P-value[1]
Preferred Term	
Subgroup	

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-socpt-ser-5pct-sub-test-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 7:53

Table 2.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at baseline - ≤90%

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 20 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at baseline - >90%

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 17 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Weight at baseline - <30kg

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 20 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 17 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex - Male

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 15 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex - Female

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 22 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Geographic region - North America

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 27 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Geographic region - Europe (including Australia)

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 10 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
LCI_{2.5} at baseline - <10

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 19 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
LCI_{2.5} at baseline - ≥10

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 9 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Positive

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 15 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Negative

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 22 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.4.1
Subgroup Factor Test for TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class	P-value[1]
Preferred Term	
Subgroup	

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-socpt-disc-sub-test-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 8:25

Table 2.3.2.4.2

Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)

Safety Set

Percent predicted FEV₁ at baseline - ≤90%

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 20 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-socpt-disc-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:52

Table 2.3.2.4.2

Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)

Safety Set

Percent predicted FEV₁ at baseline - >90%

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 17
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-socpt-disc-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:52

Table 2.3.2.4.2

Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)

Safety Set
Weight at baseline - <30kg

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 20 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.4.2

Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)

Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 17 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.4.2

Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)

Safety Set
Sex - Male

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 15 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.4.2

Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)

Safety Set
Sex - Female

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 22 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.4.2

Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Geographic region - North America

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 27 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.4.2

Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Geographic region - Europe (including Australia)

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 10 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.4.2

Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)

Safety Set
LCI_{2.5} at baseline - <10

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 19 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.4.2

Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)

Safety Set
LCI_{2.5} at baseline - ≥10

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 9 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.4.2

Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)

Safety Set

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Positive

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 15 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.4.2

Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)

Safety Set

Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Negative

System Organ Class	ELX/TEZ/IVA
Preferred Term	N = 22 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done; 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 2.3.2.5.1
Subgroup Factor Test for AESI of Treatment-emergent Elevated Transaminase Events for F/MF - Part B
Safety Set

Subgroup	P-value[1]
----------	------------

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaesie-et-sub-test-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 7:49

Table 2.3.2.5.2

Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at baseline - ≤90%

ELX/TEZ/IVA

N = 20

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaesie-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at baseline - >90%

ELX/TEZ/IVA

N = 17

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaesie-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Weight at baseline - <30kg

ELX/TEZ/IVA

N = 20

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaesie-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

ELX/TEZ/IVA

N = 17

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaesie-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.5.2

Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Sex - Male

ELX/TEZ/IVA

N = 15

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaesie-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.5.2

Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Sex - Female

ELX/TEZ/IVA

N = 22

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaesie-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Geographic region - North America

ELX/TEZ/IVA

N = 27

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaesie-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.5.2

Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Geographic region - Europe (including Australia)

ELX/TEZ/IVA

N = 10

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaesie-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
LCI_{2.5} at baseline - <10

ELX/TEZ/IVA

N = 19

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaesie-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
LCI_{2.5} at baseline - ≥10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaesie-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.5.2

Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Positive

ELX/TEZ/IVA

N = 15

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaesie-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.5.2

Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Negative

ELX/TEZ/IVA

N = 22

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaesie-et-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.6.1
Subgroup Factor Test for AESI of Treatment-emergent Rash Events for F/MF - Part B
Safety Set

Subgroup	P-value[1]
----------	------------

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaes-rash-sub-test-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 7:49

Table 2.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at baseline - ≤90%

ELX/TEZ/IVA

N = 20

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at baseline - >90%

ELX/TEZ/IVA

N = 17

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Weight at baseline - <30kg

ELX/TEZ/IVA

N = 20

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

ELX/TEZ/IVA

N = 17

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Sex - Male

ELX/TEZ/IVA

N = 15

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Sex - Female

ELX/TEZ/IVA

N = 22

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Geographic region - North America

ELX/TEZ/IVA

N = 27

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Geographic region - Europe (including Australia)

ELX/TEZ/IVA

N = 10

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
LCI_{2.5} at baseline - <10

ELX/TEZ/IVA

N = 19

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
LCI_{2.5} at baseline - ≥10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Positive

ELX/TEZ/IVA

N = 15

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Negative

ELX/TEZ/IVA

N = 22

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teaes-rash-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.7.1
Subgroup Factor Test for Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events for F/MF - Part B
Safety Set

Subgroup	P-value[1]
----------	------------

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 23.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-pex-sub-test-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 7:49

Table 2.3.2.7.2

Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at baseline - ≤90%

ELX/TEZ/IVA

N = 20

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.7.2

Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at baseline - >90%

ELX/TEZ/IVA

N = 17

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Weight at baseline - <30kg

ELX/TEZ/IVA

N = 20

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.7.2

Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

ELX/TEZ/IVA

N = 17

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.7.2

Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Sex - Male

ELX/TEZ/IVA

N = 15

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.7.2

Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Sex - Female

ELX/TEZ/IVA

N = 22

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Geographic region - North America

ELX/TEZ/IVA

N = 27

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.7.2

Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Geographic region - Europe (including Australia)

ELX/TEZ/IVA

N = 10

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.7.2

Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
LCI_{2.5} at baseline - <10

ELX/TEZ/IVA

N = 19

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
LCI_{2.5} at baseline - ≥10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.7.2

Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Positive

ELX/TEZ/IVA

N = 15

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.7.2

Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Negative

ELX/TEZ/IVA

N = 22

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 23.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-ae-teae-pex-sub-pb-fmf.sas

Creation: 06MAY2021 7:50

Table 2.3.2.8.1
Subgroup Factor Test for Death for F/MF - Part B
Safety Set

Subgroup	P-value[1]
----------	------------

No data met the criteria for this table.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.
- [1] P-value based on Chi-square test.
- P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
Program: GMA\VX445\germandossier\adhoc\tables\t-death-sub-test-pb-fmf.sas
Creation: 06MAY2021 10:12

Table 2.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at baseline - ≤90%

ELX/TEZ/IVA

N = 20

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.

- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Table 2.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at baseline - >90%

ELX/TEZ/IVA

N = 17

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.

- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Table 2.3.2.8.2

Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B

Safety Set

Weight at baseline - <30kg

ELX/TEZ/IVA

N = 20

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.

- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Table 2.3.2.8.2

Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B

Safety Set

Weight at baseline - ≥ 30 kg

ELX/TEZ/IVA

N = 17

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.

- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Table 2.3.2.8.2

Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B

Safety Set

Sex - Male

ELX/TEZ/IVA

N = 15

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.

- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Table 2.3.2.8.2

Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B

Safety Set

Sex - Female

ELX/TEZ/IVA

N = 22

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.

- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Table 2.3.2.8.2

Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B

Safety Set

Geographic region - North America

ELX/TEZ/IVA

N = 27

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.

- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Table 2.3.2.8.2

Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B

Safety Set

Geographic region - Europe (including Australia)

ELX/TEZ/IVA

N = 10

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.

- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Table 2.3.2.8.2

Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B

Safety Set

LCI_{2.5} at baseline - <10

ELX/TEZ/IVA

N = 19

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.

- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Table 2.3.2.8.2

Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B

Safety Set

LCI_{2.5} at baseline - ≥10

ELX/TEZ/IVA

N = 9

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.

- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Table 2.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Positive

ELX/TEZ/IVA

N = 15

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.

- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Table 2.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/MF - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening - Negative

ELX/TEZ/IVA

N = 22

n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.

- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

Table 1.1.1
 Summary of Duration of Observation (Weeks) per Endpoint
 Full Analysis Set

Duration of observation (weeks)	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Overall Study Observation Time		
n	61	60
Mean (SD)	24.21 (0.49)	23.97 (2.19)
Median	24.14	24.14
Min, Max	23.29, 26.14	7.57, 25.14
Symptoms (ppFEV₁ (percentage points))		
n	59	60
Mean (SD)	22.42 (4.45)	22.42 (4.79)
Median	24.14	24.14
Min, Max	8.14, 26.14	4.00, 25.14
Sweat Chloride (mmol/L)		
n	61	60
Mean (SD)	23.02 (3.24)	23.70 (2.61)
Median	24.14	24.14
Min, Max	8.29, 26.14	7.57, 25.14
BMI (kg/m²) and BMI z-score		
n	61	60
Mean (SD)	23.92 (1.52)	23.97 (2.19)
Median	24.14	24.14
Min, Max	16.14, 26.14	7.57, 25.14
CFQ-R		
n	61	60
Mean (SD)	23.92 (1.52)	23.83 (2.37)
Median	24.14	24.14
Min, Max	16.14, 26.14	7.57, 25.14

- Observation duration [weeks] is defined as (date of last observation - date of randomization +1)/7

- For ppFEV₁, observation duration is derived from dates of accepted results. For sweat chloride, observation duration is derived from dates of evaluable results. For LCI_{2.5}, observation duration is derived from dates of accepted multiple breath washout results.

Table 1.1.1
 Summary of Duration of Observation (Weeks) per Endpoint
 Full Analysis Set

Duration of observation (weeks)	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Weight z-score		
n	61	60
Mean (SD)	23.92 (1.52)	23.97 (2.19)
Median	24.14	24.14
Min, Max	16.14, 26.14	7.57, 25.14
Height z-score		
n	61	60
Mean (SD)	23.92 (1.52)	23.97 (2.19)
Median	24.14	24.14
Min, Max	16.14, 26.14	7.57, 25.14
LCI_{2.5}		
n	61	60
Mean (SD)	23.43 (2.32)	23.29 (3.06)
Median	24.14	24.14
Min, Max	15.57, 26.14	7.57, 25.14
Safety		
n	61	60
Mean (SD)	24.21 (0.49)	23.93 (2.52)
Median	24.14	24.14
Min, Max	23.29, 26.14	5.00, 25.14

- Observation duration [weeks] is defined as (date of last observation - date of randomization +1)/7

- For ppFEV₁, observation duration is derived from dates of accepted results. For sweat chloride, observation duration is derived from dates of evaluable results. For LCI_{2.5}, observation duration is derived from dates of accepted multiple breath washout results.

Table 1.2.1
 Summary of Patients with ongoing Antibiotic Medications at Baseline or at Week 24
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Baseline, N1	61	60
Subjects with 0 ongoing AB	42 (68.85)	38 (63.33)
Subjects with 1 ongoing AB	14 (22.95)	15 (25.00)
Subjects with ≥ 2 ongoing AB	5 (8.20)	7 (11.67)
Subjects with ≥ 1 ongoing IV AB	0	0
Week 24, N1	59	59
Subjects with 0 ongoing AB	37 (62.71)	40 (67.80)
Subjects with 1 ongoing AB	15 (25.42)	12 (20.34)
Subjects with ≥ 2 ongoing AB	7 (11.86)	7 (11.86)
Subjects with ≥ 1 ongoing IV AB	0	0

- AB: Antibiotic medications are defined as those medications with the ATC level 2 names of "ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE" and "ANTIMYCOBACTERIALS".
 - Antibiotic medications included in this summary refer to those with route being "INTRAMUSCULAR", "INTRAVENOUS", "INTRAVENOUS BOLUS", "NASAL", "ORAL", or "RESPIRATORY (INHALATION)".
 - IV antibiotic medications refer to those with route being "INTRAVENOUS" or "INTRAVENOUS BOLUS".
 - Ongoing antibiotic medications at baseline refer to those with start date < first dose date and end date ≥ first dose date.
 - The ongoing antibiotic medications at Week 24 refer to those with start date < Week 24 visit date and the end date ≥ Week 24 visit date
 - N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.

Table 1.2.2
 Summary of Patients with Antibiotic Medications during the Study
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
All subjects	61	60
Subjects with 0 AB	14 (22.95)	28 (46.67)
Subjects with 1-3 AB	32 (52.46)	26 (43.33)
Subjects with ≥ 4 AB	15 (24.59)	6 (10.00)
Subjects with 0 IV AB	51 (83.61)	59 (98.33)
Subjects with 1 IV AB	3 (4.92)	1 (1.67)
Subjects with ≥ 2 IV AB	7 (11.48)	0
Subjects with 0 ongoing antibiotic medication at baseline	42	38
Subjects with 0 AB	14 (33.33)	28 (73.68)
Subjects with 1-3 AB	23 (54.76)	9 (23.68)
Subjects with ≥ 4 AB	5 (11.90)	1 (2.63)
Subjects with 0 IV AB	36 (85.71)	38 (100.00)
Subjects with 1 IV AB	2 (4.76)	0
Subjects with ≥ 2 IV AB	4 (9.52)	0

- AB: Antibiotic medications are defined as those medications with the ATC level 2 names of "ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE" and "ANTIMYCOBACTERIALS".
 - Antibiotic medications included in this summary refer to those with route being "INTRAMUSCULAR", "INTRAVENOUS", "INTRAVENOUS BOLUS", "NASAL", "ORAL", or "RESPIRATORY (INHALATION)".
 - IV antibiotic medications refer to those with route being "INTRAVENOUS" or "INTRAVENOUS BOLUS".
 - Antibiotic medications during study refer to those with start date ≤ end date of treatment-emergent period and end date ≥ first dose date.
 - The percentages in this table are calculated based on the number of subjects under each category.

Table 1.3.1
 Summary of Patients with ongoing Physiotherapies at Baseline or at Week 24
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Baseline, N1	61	60
Subjects with 0 ongoing PT	12 (19.67)	16 (26.67)
Subjects with 1 ongoing PT	46 (75.41)	41 (68.33)
Subjects with ≥ 2 ongoing PT	3 (4.92)	3 (5.00)
Week 24, N1	59	59
Subjects with 0 ongoing PT	11 (18.64)	16 (27.12)
Subjects with 1 ongoing PT	45 (76.27)	40 (67.80)
Subjects with ≥ 2 ongoing PT	3 (5.08)	3 (5.08)

- PT: Physiotherapies refer to the non-pharmacological treatments with preferred names of "Positive expiratory pressure therapy", "Airway secretion clearance therapy", "Positive end-expiratory pressure", or "Physiotherapy chest".

- The ongoing physiotherapy at baseline is defined as a physiotherapy whose start date is prior to first dose date and the end date is ≥ first dose date.

- The ongoing physiotherapy at Week 24 is defined as a physiotherapy whose start date is prior to Week 24 visit date and the end date is ≥ Week 24 visit date.

- N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.

Table 1.3.2

Summary of Patients with Physiotherapies during the Study
Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
All subjects	61	60
Subjects with 0 PT	11 (18.03)	16 (26.67)
Subjects with 1 PT	47 (77.05)	40 (66.67)
Subjects with ≥ 2 PT	3 (4.92)	4 (6.67)
Subjects with 0 ongoing physiotherapies at baseline	12	16
Subjects with 0 PT	11 (91.67)	16 (100.00)
Subjects with 1 PT	1 (8.33)	0
Subjects with ≥ 2 PT	0	0

- PT: Physiotherapies refer to the non-pharmacological treatments with preferred names of "Positive expiratory pressure therapy", "Airway secretion clearance therapy", "Positive end-expiratory pressure", or "Physiotherapy chest".

- Physiotherapies during study refer to those with start date ≤ end date of treatment-emergent period and end date ≥ first dose date.

- The percentages in this table are calculated based on the number of subjects under each category.

Table 1.4.1
 Summary of Patients with Ongoing Inhaled Medications at Baseline or at Week 24
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Baseline, N1	61	60
Subjects with 0 ongoing IM	2 (3.28)	3 (5.00)
Subjects with 1 ongoing IM	7 (11.48)	8 (13.33)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	52 (85.25)	49 (81.67)
Week 24, N1	59	59
Subjects with 0 ongoing IM	2 (3.39)	3 (5.08)
Subjects with 1 ongoing IM	6 (10.17)	8 (13.56)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	51 (86.44)	48 (81.36)

- IM: Inhaled medications refer to those medications for mucolytics (defined as the ATC codes of R05CB or B05CB) and for obstructive airway disease (defined as the ATC code of R03xx). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".
 - The ongoing IMs at baseline refer to those IMs with start date < first dose date and end date ≥ first dose date.
 - The ongoing IMs at Week 24 refer to those IMs with start date < Week 24 visit date and the end date ≥ Week 24 visit date.
 - N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.

Table 1.4.2
 Summary of Patients with Inhaled Medications during the Study
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
All subjects	61	60
Subjects with 0 IM	2 (3.28)	3 (5.00)
Subjects with 1 IM	6 (9.84)	8 (13.33)
Subjects with ≥ 2 IM	53 (86.89)	49 (81.67)
Subjects with 0 ongoing inhaled medication at baseline	2	3
Subjects with 0 IM	2 (100.00)	3 (100.00)
Subjects with 1 IM	0	0
Subjects with ≥ 2 IM	0	0

- IM: Inhaled medications refer to those medications for mucolytics (defined as the ATC codes of R05CB or B05CB) and for obstructive airway disease (defined as the ATC code of R03xx). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".

- IMs during study refer to those with start date ≤ end date of treatment-emergent period and end date ≥ first dose date.

- The percentages in this table are calculated based on the number of subjects under each category.

Table 1.4.3
 Summary of Patients with ongoing Inhaled Medications for Mucolytics at Baseline or at Week 24
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Baseline, N1	61	60
Subjects with 0 ongoing IM	3 (4.92)	6 (10.00)
Subjects with 1 ongoing IM	27 (44.26)	23 (38.33)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	31 (50.82)	31 (51.67)
Week 24, N1	59	59
Subjects with 0 ongoing IM	4 (6.78)	5 (8.47)
Subjects with 1 ongoing IM	25 (42.37)	23 (38.98)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	30 (50.85)	31 (52.54)

- IM: Inhaled medications refer to those medications for mucolytics (defined as the ATC codes of R05CB or B05CB). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".

- The ongoing IMs at baseline refer to those IMs with start date < first dose date and end date ≥ first dose date.

- The ongoing IMs at Week 24 refer to those IMs with start date < Week 24 visit date and the end date ≥ Week 24 visit date.

- N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.

Table 1.4.4
 Summary of Patients with Inhaled Medications for Mucolytics during the Study
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
All subjects	61	60
Subjects with 0 IM	3 (4.92)	5 (8.33)
Subjects with 1 IM	27 (44.26)	24 (40.00)
Subjects with ≥ 2 IM	31 (50.82)	31 (51.67)
Subjects with 0 ongoing inhaled medication at baseline	3	6
Subjects with 0 IM	3 (100.00)	5 (83.33)
Subjects with 1 IM	0	1 (16.67)
Subjects with ≥ 2 IM	0	0

- IM: Inhaled medications refer to those medications for mucolytics (defined as the ATC codes of R05CB or B05CB). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".

- IMs during study refer to those with start date ≤ end date of treatment-emergent period and end date ≥ first dose date.

- The percentages in this table are calculated based on the number of subjects under each category.

Table 1.4.5
 Summary of Patients with ongoing Inhaled Medications for Obstructive Airway Disease at Baseline or at Week 24
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Baseline, N1	61	60
Subjects with 0 ongoing IM	14 (22.95)	19 (31.67)
Subjects with 1 ongoing IM	32 (52.46)	27 (45.00)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	15 (24.59)	14 (23.33)
Week 24, N1	59	59
Subjects with 0 ongoing IM	14 (23.73)	19 (32.20)
Subjects with 1 ongoing IM	29 (49.15)	27 (45.76)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	16 (27.12)	13 (22.03)

- IM: Inhaled medications refer to those medications for obstructive airway disease (defined as the ATC code of R03xx). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".

- The ongoing IMs at baseline refer to those IMs with start date < first dose date and end date ≥ first dose date.

- The ongoing IMs at Week 24 refer to those IMs with start date < Week 24 visit date and the end date ≥ Week 24 visit date.

- N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.

Table 1.4.6
 Summary of Patients with Inhaled Medications for Obstructive Airway Disease during the Study
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
All subjects	61	60
Subjects with 0 IM	13 (21.31)	18 (30.00)
Subjects with 1 IM	31 (50.82)	28 (46.67)
Subjects with ≥ 2 IM	17 (27.87)	14 (23.33)
Subjects with 0 ongoing inhaled medication at baseline	14	19
Subjects with 0 IM	13 (92.86)	18 (94.74)
Subjects with 1 IM	0	1 (5.26)
Subjects with ≥ 2 IM	1 (7.14)	0

- IM: Inhaled medications refer to those medications for obstructive airway disease (defined as the ATC code of R03xx). It also requires the route of administration to be "RESPIRATORY (INHALATION)".

- IMs during study refer to those with start date ≤ end date of treatment-emergent period and end date ≥ first dose date.

- The percentages in this table are calculated based on the number of subjects under each category.

Table 1.5.1
 Summary of Patients with Ongoing CF-related Medications at Baseline or at Week 24
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Baseline, N1	61	60
Subjects with 0 ongoing CF-related medications	0	0
Subjects with 1 ongoing CF-related medications	0	0
Subjects with 2 ongoing CF-related medications	3 (4.92)	4 (6.67)
Subjects with 3 ongoing CF-related medications	5 (8.20)	5 (8.33)
Subjects with 4 ongoing CF-related medications	15 (24.59)	8 (13.33)
Subjects with ≥5 ongoing CF-related medications	38 (62.30)	43 (71.67)
Week 24, N1	59	59
Subjects with 0 ongoing CF-related medications	0	0
Subjects with 1 ongoing CF-related medications	0	0
Subjects with 2 ongoing CF-related medications	3 (5.08)	3 (5.08)
Subjects with 3 ongoing CF-related medications	5 (8.47)	7 (11.86)
Subjects with 4 ongoing CF-related medications	12 (20.34)	9 (15.25)
Subjects with ≥5 ongoing CF-related medications	39 (66.10)	40 (67.80)

- CF-related medications: CF co-medications are defined as those medications with
 o ATC level 2 names of "DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES", "DIGESTIVES, INCL. ENZYMES", "ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE", "DRUGS USED IN DIABETES", "BILE AND LIVER THERAPY", "GENERAL NUTRIENTS";
 o or ATC level 3 names of "DRUGS FOR CONSTIPATION", "PROPULSIVES";
 o or ATC level 4 names of "MUCOLYTICS".

In addition, the route of administration for "DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES" and "MUCOLYTICS" requires to be "RESPIRATORY (INHALATION)" and the route for "ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE" requires to be "INTRAMUSCULAR", "INTRAVENOUS", "INTRAVENOUS BOLUS", "NASAL", "ORAL", or "RESPIRATORY (INHALATION)".

- The ongoing CF-related medications at baseline refer to those CF-related medications with start date < first dose date and end date ≥ first dose date.

- The ongoing CF-related medications at Week 24 refer to those CF-related medications with start date < Week 24 visit date and the end date ≥ Week 24 visit date.

- N1 refers to the number of subjects having Day 1 visit and the number of subjects having Week 24 visit, respectively. The percentages in this table are calculated based on N1.

Table 2.1.1
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24
 Full Analysis Set

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	87.20 (15.84)	91.41 (13.83)
Week 24		
n	48	48
mean (SD)	86.48 (16.86)	100.76 (13.60)
Absolute Change at Week 24		
n	48	48
mean (SD)	-1.47 (9.36)	8.85 (12.46)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	59	59
LS mean (SE)	-1.53 (1.46)	9.48 (1.46)
95% CI of LS mean	(-4.43, 1.37)	(6.58, 12.37)
P-value within Treatment	0.2977	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	11.01 (6.89, 15.12)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		0.97 (0.19)
Hedges' 95% CI		(0.59, 1.36)
Hedges' P-value		<0.0001

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24
 Full Analysis Set

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	16.11 (2.32)	16.33 (1.84)
Week 24		
n	59	59
mean (SD)	16.44 (2.43)	17.20 (2.28)
Absolute Change at Week 24		
n	59	59
mean (SD)	0.26 (0.66)	0.92 (0.92)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	59	59
LS mean (SE)	0.26 (0.10)	0.92 (0.10)
95% CI of LS mean	(0.05, 0.46)	(0.71, 1.12)
P-value within Treatment	0.0137	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.66 (0.37, 0.95)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		0.83 (0.19)
Hedges' 95% CI		(0.45, 1.21)
Hedges' P-value		<0.0001

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI-for-age Z-score at Week 24
 Full Analysis Set

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	-0.39 (0.92)	-0.17 (0.85)
Week 24		
n	59	59
mean (SD)	-0.33 (0.90)	0.13 (0.83)
Absolute Change at Week 24		
n	59	59
mean (SD)	0.03 (0.33)	0.31 (0.41)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	59	59
LS mean (SE)	0.03 (0.05)	0.31 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.07, 0.12)	(0.21, 0.40)
P-value within Treatment	0.5777	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.28 (0.14, 0.41)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		0.75 (0.19)
Hedges' 95% CI		(0.37, 1.12)
Hedges' P-value		0.0001

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.4
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24
 Full Analysis Set

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	102.57 (8.55)	102.84 (9.98)
Week 24		
n	53	57
mean (SD)	98.17 (11.24)	44.18 (13.23)
Absolute Change at Week 24		
n	53	57
mean (SD)	-3.90 (9.98)	-58.91 (14.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	-0.93 (1.46)	-52.11 (1.47)
95% CI of LS mean	(-3.82, 1.96)	(-55.04, -49.19)
P-value within Treatment	0.5241	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-51.18 (-55.31, -47.05)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-4.46 (0.34)
Hedges' 95% CI		(-5.13, -3.79)
Hedges' P-value		<0.0001

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.5
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight-for-age Z-score at Week 24
 Full Analysis Set

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	-0.29 (0.96)	-0.27 (0.99)
Week 24		
n	59	59
mean (SD)	-0.22 (0.95)	0.00 (0.96)
Absolute Change at Week 24		
n	59	59
mean (SD)	0.03 (0.22)	0.27 (0.29)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	59	59
LS mean (SE)	0.03 (0.03)	0.27 (0.03)
95% CI of LS mean	(-0.03, 0.10)	(0.20, 0.33)
P-value within Treatment	0.3101	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.23 (0.14, 0.32)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		0.92 (0.19)
Hedges' 95% CI		(0.53, 1.30)
Hedges' P-value		<0.0001

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.6
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height-for-age Z-score at Week 24
 Full Analysis Set

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	0.01 (1.26)	-0.17 (1.02)
Week 24		
n	59	59
mean (SD)	0.08 (1.27)	-0.08 (1.06)
Absolute Change at Week 24		
n	59	59
mean (SD)	0.03 (0.14)	0.08 (0.16)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	59	59
LS mean (SE)	0.03 (0.02)	0.08 (0.02)
95% CI of LS mean	(-0.01, 0.07)	(0.04, 0.11)
P-value within Treatment	0.1370	0.0002
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.05 (-0.01, 0.10)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1064
Hedges' G (SD)		0.30 (0.18)
Hedges' 95% CI		(-0.07, 0.66)
Hedges' P-value		0.1079

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.7
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24
 Full Analysis Set

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	9.75 (1.95)	10.26 (2.22)
Week 24		
n	56	49
mean (SD)	10.10 (2.08)	7.68 (1.08)
Absolute Change at Week 24		
n	56	49
mean (SD)	0.41 (1.86)	-2.59 (1.70)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	-0.02 (0.16)	-2.29 (0.16)
95% CI of LS mean	(-0.34, 0.29)	(-2.60, -1.97)
P-value within Treatment	0.8859	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-2.26 (-2.71, -1.81)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-1.81 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-2.23, -1.38)
Hedges' P-value		<0.0001

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	82.65 (14.13)	85.69 (11.69)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	50.00, 100.00	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	82.88 (11.80)	91.83 (10.21)
	Median	85.42	94.79
	Min, max	45.83, 100.00	43.75, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	0.23 (12.37)	6.13 (12.61)
	Median	-2.08	6.25
	Min, max	-25.00, 37.50	-31.25, 43.75
Week 4	n (%)	61 (100.00)	58 (96.67)
	Mean (SD)	80.60 (14.89)	90.95 (12.99)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	41.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	58 (96.67)
	Mean (SD)	-2.05 (14.65)	5.03 (13.78)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-33.33, 41.67	-33.33, 41.67

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum.sas Creation: 29JUN2021 3:03

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	82.65 (13.97)	90.14 (10.79)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (14.11)	4.44 (13.06)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-58.33, 41.67	-25.00, 41.67
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	83.61 (14.75)	94.07 (11.59)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	25.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	0.96 (13.95)	8.05 (14.84)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-41.67, 33.33	-50.00, 41.67

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	84.75 (13.68)	93.10 (12.40)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	25.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	2.40 (16.31)	7.04 (15.20)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-41.67, 41.67	-41.67, 50.00

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Body

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	84.34 (20.32)	84.63 (20.87)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	88.49 (14.91)	93.29 (9.32)
	Median	94.44	97.22
	Min, max	41.67, 100.00	61.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	4.16 (14.02)	8.66 (19.76)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-29.63, 44.44	-13.89, 88.89
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	89.62 (16.71)	92.84 (11.63)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	5.28 (17.52)	8.29 (21.20)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-33.33, 88.89

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum.sas Creation: 29JUN2021 3:03

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Body

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	88.71 (17.39)	93.33 (10.86)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	4.37 (14.95)	8.70 (21.27)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-33.33, 88.89
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	89.25 (17.09)	93.03 (13.83)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	4.92 (18.32)	8.47 (20.77)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-55.56, 55.56	-33.33, 88.89

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Body

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	86.63 (20.30)	94.06 (10.66)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	2.07 (17.20)	9.20 (21.14)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 88.89

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	74.86 (26.29)	78.33 (22.82)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	73.04 (22.44)	85.46 (13.62)
	Median	75.00	90.28
	Min, max	0.00, 100.00	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	-1.82 (21.77)	7.13 (18.93)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 66.67	-25.00, 50.00
Week 4	n (%)	61 (100.00)	58 (96.67)
	Mean (SD)	73.77 (25.90)	85.63 (17.78)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	58 (96.67)
	Mean (SD)	-1.09 (22.74)	6.32 (20.19)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 33.33

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	71.04 (25.44)	84.75 (17.86)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	-3.83 (25.16)	6.21 (24.35)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	74.86 (28.32)	87.57 (17.40)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	0.00 (29.19)	9.04 (23.84)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 66.67	-33.33, 66.67

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	72.88 (29.34)	83.33 (19.99)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	-3.39 (28.83)	4.60 (21.13)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 33.33

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	79.60 (23.15)	81.67 (23.13)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	82.18 (18.25)	89.51 (17.96)
	Median	88.89	97.22
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	2.58 (15.28)	7.84 (17.92)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-27.78, 75.00
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	83.79 (19.41)	89.83 (19.17)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	4.19 (18.28)	8.47 (18.72)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67	-22.22, 77.78

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum.sas
 Creation: 29JUN2021 3:03

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	79.96 (22.75)	88.89 (18.97)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	0.36 (19.45)	7.22 (18.28)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-22.22, 66.67
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	81.97 (21.10)	88.14 (19.67)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	2.37 (21.95)	6.78 (19.68)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-88.89, 77.78	-33.33, 88.89

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	82.86 (21.96)	90.61 (20.90)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	3.20 (15.03)	9.39 (21.81)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-44.44, 77.78

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	76.74 (13.94)	78.06 (11.43)
	Median	75.00	79.17
	Min, max	33.33, 100.00	54.17, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	78.51 (14.05)	82.45 (8.72)
	Median	80.21	82.81
	Min, max	38.54, 98.96	67.71, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	1.77 (11.52)	4.39 (11.45)
	Median	2.08	4.17
	Min, max	-39.58, 37.50	-30.21, 36.46
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	77.79 (14.71)	82.49 (9.44)
	Median	79.17	83.33
	Min, max	37.50, 100.00	54.17, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	1.05 (12.17)	4.59 (13.08)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-25.00, 41.67	-37.50, 37.50

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum.sas Creation: 29JUN2021 3:03

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	77.80 (15.81)	83.19 (10.00)
	Median	79.17	83.33
	Min, max	41.67, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	1.06 (12.79)	5.14 (11.99)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-33.33, 29.17	-25.00, 41.67
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	78.55 (17.02)	81.92 (11.33)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	1.81 (14.89)	4.03 (13.45)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-62.50, 41.67	-25.00, 37.50

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	80.16 (13.89)	82.18 (11.86)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	37.50, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	3.29 (12.59)	4.09 (13.48)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-41.67, 37.50	-37.50, 37.50

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum.sas
 Creation: 29JUN2021 3:03

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	80.51 (22.69)	86.17 (13.58)
	Median	88.89	87.78
	Min, max	16.67, 100.00	27.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	80.69 (18.38)	90.73 (9.88)
	Median	87.50	93.75
	Min, max	16.67, 100.00	54.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	0.18 (14.00)	4.56 (10.39)
	Median	-1.39	2.78
	Min, max	-27.78, 44.44	-20.83, 38.89
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	79.05 (20.77)	90.58 (11.91)
	Median	83.33	94.44
	Min, max	5.56, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	-1.46 (12.58)	4.65 (11.97)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-27.78, 27.78	-27.78, 38.89

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum.sas Creation: 29JUN2021 3:03

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	82.20 (20.04)	91.07 (11.46)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	22.22, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	1.69 (15.15)	4.91 (13.14)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-27.78, 33.33	-27.78, 38.89
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	79.05 (24.41)	90.49 (11.76)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	0.00, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	-1.46 (24.86)	4.56 (12.46)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 61.11	-33.33, 38.89

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	82.58 (20.93)	90.13 (12.58)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	16.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	1.60 (16.89)	4.25 (12.00)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-27.78, 61.11	-22.22, 38.89

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum.sas
 Creation: 29JUN2021 3:03

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Social

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	67.62 (17.57)	65.74 (15.60)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	19.05, 100.00	33.33, 95.24
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	65.43 (15.66)	69.18 (15.67)
	Median	67.86	68.15
	Min, max	34.52, 96.43	35.71, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	-2.19 (13.74)	3.44 (12.19)
	Median	-1.19	3.57
	Min, max	-41.67, 25.00	-32.94, 33.33
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	67.84 (18.34)	69.68 (16.94)
	Median	71.43	71.43
	Min, max	28.57, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	0.22 (15.40)	3.55 (15.29)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-42.86, 33.33	-47.62, 52.38

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum.sas
 Creation: 29JUN2021 3:03

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Social

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	64.91 (17.62)	66.70 (19.42)
	Median	61.90	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	14.29, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	-2.71 (17.79)	0.96 (14.20)
	Median	-4.76	0.00
	Min, max	-47.62, 52.38	-47.62, 38.10
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	62.90 (20.00)	70.09 (18.10)
	Median	66.67	71.43
	Min, max	14.29, 100.00	28.57, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	-4.73 (17.99)	3.96 (14.96)
	Median	-4.76	4.76
	Min, max	-66.67, 28.57	-33.33, 42.86

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Social

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	66.65 (17.66)	71.96 (17.14)
	Median	66.67	71.43
	Min, max	28.57, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	-1.17 (16.07)	5.43 (16.70)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-47.62, 33.33	-23.81, 52.38

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	74.13 (20.26)	72.22 (18.69)
	Median	77.78	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	77.09 (18.21)	75.51 (18.20)
	Median	80.56	75.00
	Min, max	19.44, 100.00	30.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	2.95 (15.58)	3.29 (15.68)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 38.89	-41.67, 38.89
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	77.60 (20.54)	78.34 (19.51)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	3.46 (17.28)	6.03 (17.05)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-33.33, 55.56

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	76.96 (19.51)	75.56 (20.74)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	2.82 (18.50)	3.33 (20.18)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44	-55.56, 44.44
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	77.05 (20.27)	75.33 (20.85)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	2.91 (18.36)	3.01 (17.97)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44	-33.33, 44.44

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.1.8.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	77.21 (21.18)	73.37 (21.42)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	2.26 (17.96)	1.53 (18.90)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-55.56, 33.33	-55.56, 44.44

Table 2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	82.65 (14.13)	85.69 (11.69)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	84.75 (13.68)	93.10 (12.40)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	2.40 (16.31)	7.04 (15.20)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	0.47 (1.59)	5.94 (1.61)
95% CI of LS mean	(-2.68, 3.61)	(2.76, 9.12)
P-value within Treatment	0.7693	0.0003
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.47 (0.98, 9.96)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0174
Hedges' G (SD)		0.44 (0.18)
Hedges' 95% CI		(0.08, 0.80)
Hedges' P-value		0.0182

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Body

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	84.34 (20.32)	84.63 (20.87)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	86.63 (20.30)	94.06 (10.66)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	2.07 (17.20)	9.20 (21.14)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	4.45 (2.16)	8.39 (2.19)
95% CI of LS mean	(0.16, 8.74)	(4.06, 12.72)
P-value within Treatment	0.0420	0.0002
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.94 (-2.18, 10.06)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2047
Hedges' G (SD)		0.23 (0.18)
Hedges' 95% CI		(-0.13, 0.59)
Hedges' P-value		0.2042

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	74.86 (26.29)	78.33 (22.82)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	72.88 (29.34)	83.33 (19.99)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	-3.39 (28.83)	4.60 (21.13)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	-1.81 (2.62)	6.85 (2.65)
95% CI of LS mean	(-7.00, 3.39)	(1.60, 12.10)
P-value within Treatment	0.4918	0.0111
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.66 (1.24, 16.07)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0225
Hedges' G (SD)		0.42 (0.18)
Hedges' 95% CI		(0.06, 0.78)
Hedges' P-value		0.0235

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	79.60 (23.15)	81.67 (23.13)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	82.86 (21.96)	90.61 (20.90)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	3.20 (15.03)	9.39 (21.81)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	2.70 (2.14)	7.76 (2.16)
95% CI of LS mean	(-1.53, 6.92)	(3.49, 12.03)
P-value within Treatment	0.2093	0.0005
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.06 (-0.97, 11.10)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0994
Hedges' G (SD)		0.30 (0.18)
Hedges' 95% CI		(-0.06, 0.66)
Hedges' P-value		0.0998

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	76.74 (13.94)	78.06 (11.43)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	80.16 (13.89)	82.18 (11.86)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	3.29 (12.59)	4.09 (13.48)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	1.83 (1.49)	4.36 (1.50)
95% CI of LS mean	(-1.11, 4.78)	(1.39, 7.34)
P-value within Treatment	0.2200	0.0044
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.53 (-1.68, 6.73)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2359
Hedges' G (SD)		0.22 (0.18)
Hedges' 95% CI		(-0.14, 0.57)
Hedges' P-value		0.2353

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	80.51 (22.69)	86.17 (13.58)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	82.58 (20.93)	90.13 (12.58)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	1.60 (16.89)	4.25 (12.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	0.44 (1.55)	4.33 (1.57)
95% CI of LS mean	(-2.64, 3.51)	(1.22, 7.43)
P-value within Treatment	0.7790	0.0068
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.89 (-0.50, 8.28)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0821
Hedges' G (SD)		0.32 (0.18)
Hedges' 95% CI		(-0.04, 0.68)
Hedges' P-value		0.0828

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Social

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	67.62 (17.57)	65.74 (15.60)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	66.65 (17.66)	71.96 (17.14)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	-1.17 (16.07)	5.43 (16.70)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	-1.88 (1.66)	3.23 (1.68)
95% CI of LS mean	(-5.17, 1.40)	(-0.08, 6.55)
P-value within Treatment	0.2584	0.0560
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.12 (0.43, 9.81)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0327
Hedges' G (SD)		0.39 (0.18)
Hedges' 95% CI		(0.03, 0.75)
Hedges' P-value		0.0336

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.8.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	74.13 (20.26)	72.22 (18.69)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	77.21 (21.18)	73.37 (21.42)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	2.26 (17.96)	1.53 (18.90)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	3.21 (2.01)	3.11 (2.03)
95% CI of LS mean	(-0.77, 7.18)	(-0.91, 7.13)
P-value within Treatment	0.1131	0.1277
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-0.09 (-5.77, 5.58)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.9737
Hedges' G (SD)		-0.01 (0.18)
Hedges' 95% CI		(-0.36, 0.35)
Hedges' P-value		0.9736

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.9
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	20 (32.79)	36 (60.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7544 (1.1619, 2.6492)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0075*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.9357 (1.3735, 6.2747)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0055
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2527 (0.0826, 0.4228)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0036

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.10
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	8 (13.11)	11 (18.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1688 (0.4932, 2.7697)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7231
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3161 (0.4766, 3.6344)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.5961
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0648 (-0.0676, 0.1971)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.3375

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.10
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Body

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (16.39)	16 (26.67)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5258 (0.7700, 3.0237)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2259
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.8263 (0.7226, 4.6156)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2029
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0747 (-0.0587, 0.2081)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.2724

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.10
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	12 (19.67)	21 (35.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6997 (0.9233, 3.1287)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0884
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0785 (0.9008, 4.7960)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0863
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1332 (-0.0250, 0.2915)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0988

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.10
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	12 (19.67)	12 (20.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9764 (0.4763, 2.0018)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.9480
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9683 (0.3881, 2.4160)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.9449
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0108 (-0.1454, 0.1238)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.8751

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.10
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (9.84)	8 (13.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4321 (0.5356, 3.8291)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4742
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5366 (0.4874, 4.8444)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.4634
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.10
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (16.39)	8 (13.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7700 (0.3272, 1.8118)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5494
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7041 (0.2506, 1.9786)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.5058
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.10
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Social

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (9.84)	10 (16.67)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6456 (0.6330, 4.2780)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.3068
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7646 (0.5922, 5.2586)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3080
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0658 (-0.0586, 0.1903)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.2998

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.10
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	11 (18.03)	14 (23.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2577 (0.6295, 2.5128)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5161
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2736 (0.5150, 3.1496)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6006
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0424 (-0.0969, 0.1816)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.5508

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	83.61 (15.33)	85.44 (13.75)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	50.00, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	84.59 (12.60)	95.40 (4.84)
	Median	88.89	95.83
	Min, max	48.61, 100.00	79.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	0.98 (12.56)	9.96 (12.50)
	Median	-1.39	5.56
	Min, max	-33.33, 37.50	-6.94, 61.11
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	81.97 (17.73)	95.52 (5.10)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	33.33, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	-1.64 (16.71)	9.94 (12.18)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-61.11, 33.33	-11.11, 55.56

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	84.79 (14.73)	93.22 (9.27)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	44.44, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	1.18 (12.99)	7.78 (13.47)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 33.33	-16.67, 55.56
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	86.25 (16.28)	97.44 (5.41)
	Median	94.44	100.00
	Min, max	27.78, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	2.64 (16.56)	11.86 (13.95)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-38.89, 50.00	-16.67, 66.67

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	85.71 (16.10)	96.17 (6.43)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	72.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	1.90 (18.26)	10.75 (14.29)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-66.67, 50.00	-11.11, 66.67

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Body

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	81.24 (22.18)	78.70 (19.55)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	83.52 (18.13)	86.42 (15.47)
	Median	88.89	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	2.28 (14.69)	7.72 (14.44)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-30.56, 44.44	-33.33, 47.22
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	85.25 (18.23)	83.80 (20.04)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	4.01 (17.57)	5.27 (17.91)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-77.78, 44.44

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum.sas Creation: 29JUN2021 3:05

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Body

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	83.79 (20.45)	87.41 (17.89)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	2.55 (14.68)	8.70 (17.00)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	83.97 (20.34)	87.38 (17.32)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	2.73 (18.11)	8.85 (16.86)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-44.44, 55.56	-22.22, 66.67

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Body

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	81.92 (22.31)	86.97 (18.40)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	0.00 (19.13)	8.24 (18.33)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-55.56, 44.44	-44.44, 66.67

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	70.86 (20.40)	76.30 (20.91)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	74.24 (15.08)	83.24 (13.75)
	Median	75.00	86.11
	Min, max	25.00, 100.00	38.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	3.38 (13.11)	6.94 (16.39)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-25.00, 38.89	-27.78, 80.56
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	75.05 (16.81)	82.11 (17.63)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	4.19 (13.93)	6.03 (17.18)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-22.22, 77.78

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum.sas Creation: 29JUN2021 3:05

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	73.59 (18.39)	83.70 (14.68)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	2.73 (16.81)	7.41 (18.60)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 55.56	-33.33, 77.78
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	74.13 (17.77)	84.75 (13.67)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	3.28 (15.89)	8.66 (18.23)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 88.89

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	74.39 (16.92)	81.99 (16.63)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	3.58 (16.43)	5.94 (18.41)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-44.44, 77.78

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	58 (96.67)
	Mean (SD)	76.23 (27.63)	79.31 (23.63)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	77.80 (21.15)	85.72 (16.61)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	29.17, 100.00	29.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	58 (96.67)
	Mean (SD)	1.57 (19.22)	6.13 (18.86)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-45.83, 41.67	-25.00, 66.67
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	80.05 (23.34)	86.16 (20.09)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	57 (95.00)
	Mean (SD)	3.83 (23.25)	7.02 (19.66)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 100.00	-33.33, 66.67

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum.sas
 Creation: 29JUN2021 3:05

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	78.42 (24.60)	85.56 (19.28)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	58 (96.67)
	Mean (SD)	2.19 (20.52)	5.75 (21.07)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00	-50.00, 66.67
Week 16	n (%)	61 (100.00)	57 (95.00)
	Mean (SD)	76.50 (23.84)	86.55 (19.53)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	55 (91.67)
	Mean (SD)	0.27 (25.37)	7.27 (21.70)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-83.33, 66.67	-33.33, 66.67

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	76.84 (26.63)	84.20 (20.57)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	56 (93.33)
	Mean (SD)	0.85 (22.19)	4.46 (25.12)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00	-50.00, 66.67

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	82.84 (16.12)	85.22 (10.57)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	20.00, 100.00	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	82.45 (12.85)	86.86 (10.52)
	Median	83.33	88.33
	Min, max	41.67, 100.00	51.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	-0.39 (11.88)	1.64 (8.16)
	Median	-1.67	1.67
	Min, max	-21.67, 30.00	-15.00, 21.67
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	82.73 (15.61)	87.49 (11.18)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	33.33, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	-0.11 (13.08)	2.40 (9.78)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-26.67, 26.67

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum.sas Creation: 29JUN2021 3:05

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	83.93 (14.00)	86.22 (13.10)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	46.67, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	1.09 (12.72)	1.00 (10.83)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 46.67	-33.33, 20.00
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	81.31 (14.60)	85.88 (13.79)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	40.00, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	-1.53 (13.74)	0.79 (12.01)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 26.67	-26.67, 26.67

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	82.49 (14.27)	87.93 (13.36)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	46.67, 100.00	40.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	-0.79 (15.81)	2.87 (11.18)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-26.67, 40.00	-26.67, 33.33

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	70.31 (19.32)	77.96 (15.65)
	Median	66.67	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	73.30 (17.04)	83.32 (11.61)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	27.78, 100.00	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	2.99 (13.86)	5.35 (16.09)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-19.44, 33.33	-27.78, 69.44
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	73.95 (22.49)	82.30 (16.65)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	3.64 (17.77)	3.95 (20.61)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-33.33, 77.78

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum.sas
 Creation: 29JUN2021 3:05

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	74.86 (19.23)	84.63 (15.18)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	4.55 (15.23)	6.67 (17.74)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 77.78
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	71.95 (18.55)	84.56 (15.72)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	1.64 (19.44)	6.21 (19.05)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-55.56, 44.44

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	73.45 (19.47)	82.38 (15.58)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	2.64 (17.30)	4.41 (20.39)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-66.67, 77.78

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum.sas
 Creation: 29JUN2021 3:05

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	85.31 (16.45)	90.49 (10.88)
	Median	87.50	95.83
	Min, max	20.83, 100.00	54.17, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	83.96 (15.35)	92.70 (7.70)
	Median	90.63	95.83
	Min, max	37.50, 100.00	69.64, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	-1.35 (12.07)	2.21 (7.52)
	Median	-2.08	0.00
	Min, max	-28.13, 27.08	-10.42, 37.50
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	83.91 (18.82)	93.15 (8.85)
	Median	95.24	95.83
	Min, max	33.33, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	-1.41 (13.51)	2.75 (8.28)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-37.50, 25.00	-12.50, 33.33

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum.sas Creation: 29JUN2021 3:05

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	86.03 (16.31)	92.70 (9.92)
	Median	95.83	95.83
	Min, max	37.50, 100.00	54.17, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	0.71 (14.86)	2.21 (9.43)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 41.67	-33.33, 45.83
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	81.56 (19.49)	93.25 (10.04)
	Median	87.50	95.83
	Min, max	16.67, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	-3.76 (18.30)	2.86 (10.58)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-83.33, 37.50	-29.17, 45.83

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	85.31 (17.46)	91.43 (10.14)
	Median	91.67	95.83
	Min, max	29.17, 100.00	61.90, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	-0.28 (14.76)	1.20 (10.05)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-62.50, 33.33	-17.26, 41.67

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: School

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	78.96 (18.42)	80.83 (17.58)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	79.58 (15.81)	83.00 (13.87)
	Median	81.25	85.42
	Min, max	41.67, 100.00	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	0.61 (15.34)	2.16 (12.74)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-31.25, 47.92	-31.25, 31.25
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	81.60 (19.66)	85.83 (14.88)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	41.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	2.64 (18.35)	5.18 (15.64)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 66.67	-50.00, 33.33

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum.sas Creation: 29JUN2021 3:05

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: School

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	78.96 (20.16)	81.44 (17.35)
	Median	83.33	87.50
	Min, max	33.33, 100.00	25.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (18.82)	0.60 (15.74)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 50.00	-33.33, 41.67
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	78.55 (18.03)	83.19 (15.51)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	41.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	-0.41 (18.85)	2.54 (13.78)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 50.00	-33.33, 33.33

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: School

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	79.90 (17.21)	81.27 (17.51)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	0.38 (18.01)	0.96 (16.23)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-41.67, 41.67

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	60.11 (20.12)	59.26 (20.93)
	Median	66.67	55.56
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	62.39 (15.90)	65.91 (17.37)
	Median	63.89	66.67
	Min, max	27.78, 100.00	22.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	2.28 (16.25)	6.65 (17.17)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-27.78, 52.78	-30.56, 75.00
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	63.21 (20.44)	67.98 (18.81)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	3.10 (17.93)	8.66 (17.27)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-44.44, 44.44	-33.33, 55.56

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum.sas Creation: 29JUN2021 3:05

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	61.75 (19.19)	65.93 (21.15)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	1.64 (21.07)	6.67 (20.38)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-44.44, 44.44	-33.33, 77.78
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	63.21 (19.72)	65.91 (20.72)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	3.10 (17.47)	6.59 (22.23)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56	-55.56, 77.78

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	62.15 (15.86)	64.37 (20.47)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	2.07 (20.16)	5.56 (20.94)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 77.78	-33.33, 88.89

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum.sas
 Creation: 29JUN2021 3:05

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	70.82 (16.29)	74.11 (13.05)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	26.67, 100.00	46.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	71.04 (13.18)	77.87 (11.14)
	Median	70.00	78.33
	Min, max	35.00, 98.33	43.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	0.22 (12.35)	3.76 (10.96)
	Median	-0.83	1.67
	Min, max	-23.33, 45.00	-23.33, 30.00
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	69.89 (16.03)	75.88 (14.08)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	33.33, 100.00	40.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	-0.93 (14.01)	1.86 (13.32)
	Median	0.00	3.33
	Min, max	-33.33, 46.67	-33.33, 33.33

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum.sas Creation: 29JUN2021 3:05

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	72.57 (13.94)	78.33 (14.08)
	Median	73.33	80.00
	Min, max	40.00, 100.00	20.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	1.75 (14.08)	4.22 (14.68)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 40.00	-33.33, 40.00
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	70.33 (15.98)	78.76 (12.35)
	Median	66.67	80.00
	Min, max	26.67, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	-0.49 (16.37)	4.75 (12.57)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-46.67, 40.00	-26.67, 33.33

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	71.53 (16.13)	78.36 (13.02)
	Median	73.33	80.00
	Min, max	26.67, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	0.90 (14.62)	4.57 (12.17)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-26.67, 53.33	-20.00, 38.33

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Weight

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	65.03 (36.22)	63.89 (36.97)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	66.07 (27.31)	82.04 (22.47)
	Median	66.67	91.67
	Min, max	0.00, 100.00	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	1.05 (26.78)	18.15 (31.63)
	Median	0.00	12.50
	Min, max	-66.67, 66.67	-66.67, 100.00
Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	67.21 (34.15)	79.10 (29.62)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	2.19 (29.10)	15.82 (35.21)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-66.67, 100.00

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum.sas
 Creation: 29JUN2021 3:05

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Weight

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	69.40 (33.50)	80.56 (30.25)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	61 (100.00)	60 (100.00)
	Mean (SD)	4.37 (33.60)	16.67 (36.57)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 100.00	-100.00, 100.00
Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	61.75 (32.11)	83.62 (25.05)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	61 (100.00)	59 (98.33)
	Mean (SD)	-3.28 (29.63)	20.34 (31.57)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 100.00

Table 2.1.11.1
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline
 Full Analysis Set
 Domain: Weight

Visit	Statistics	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	66.10 (34.18)	83.91 (28.09)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	59 (96.72)	58 (96.67)
	Mean (SD)	1.13 (39.13)	20.11 (40.44)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 100.00	-66.67, 100.00

Table 2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	83.61 (15.33)	85.44 (13.75)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	85.71 (16.10)	96.17 (6.43)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	1.90 (18.26)	10.75 (14.29)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	1.14 (1.56)	9.87 (1.58)
95% CI of LS mean	(-1.96, 4.24)	(6.74, 13.00)
P-value within Treatment	0.4683	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.73 (4.31, 13.15)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0002
Hedges' G (SD)		0.71 (0.19)
Hedges' 95% CI		(0.34, 1.08)
Hedges' P-value		0.0002

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Body

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	81.24 (22.18)	78.70 (19.55)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	81.92 (22.31)	86.97 (18.40)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	0.00 (19.13)	8.24 (18.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	2.15 (1.90)	7.77 (1.92)
95% CI of LS mean	(-1.60, 5.90)	(3.98, 11.57)
P-value within Treatment	0.2592	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.62 (0.27, 10.98)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0398
Hedges' G (SD)		0.38 (0.18)
Hedges' 95% CI		(0.02, 0.74)
Hedges' P-value		0.0407

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	70.86 (20.40)	76.30 (20.91)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	74.39 (16.92)	81.99 (16.63)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	3.58 (16.43)	5.94 (18.41)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	3.30 (1.91)	7.06 (1.92)
95% CI of LS mean	(-0.47, 7.08)	(3.25, 10.87)
P-value within Treatment	0.0858	0.0004
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.76 (-1.63, 9.15)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1697
Hedges' G (SD)		0.25 (0.18)
Hedges' 95% CI		(-0.11, 0.61)
Hedges' P-value		0.1696

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	58
mean (SD)	76.23 (27.63)	79.31 (23.63)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	76.84 (26.63)	84.20 (20.57)
Absolute Change at Week 24		
n	59	56
mean (SD)	0.85 (22.19)	4.46 (25.12)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	58
LS mean (SE)	1.89 (2.46)	5.81 (2.53)
95% CI of LS mean	(-2.98, 6.77)	(0.79, 10.82)
P-value within Treatment	0.4434	0.0236
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.92 (-3.11, 10.94)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2719
Hedges' G (SD)		0.20 (0.18)
Hedges' 95% CI		(-0.16, 0.56)
Hedges' P-value		0.2710

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	82.84 (16.12)	85.22 (10.57)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	82.49 (14.27)	87.93 (13.36)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	-0.79 (15.81)	2.87 (11.18)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	-0.23 (1.31)	1.53 (1.33)
95% CI of LS mean	(-2.83, 2.37)	(-1.09, 4.16)
P-value within Treatment	0.8606	0.2500
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.76 (-1.94, 5.47)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3481
Hedges' G (SD)		0.17 (0.18)
Hedges' 95% CI		(-0.19, 0.53)
Hedges' P-value		0.3471

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	70.31 (19.32)	77.96 (15.65)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	73.45 (19.47)	82.38 (15.58)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	2.64 (17.30)	4.41 (20.39)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	3.05 (1.94)	5.28 (1.96)
95% CI of LS mean	(-0.79, 6.88)	(1.40, 9.15)
P-value within Treatment	0.1188	0.0081
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.23 (-3.25, 7.71)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4213
Hedges' G (SD)		0.15 (0.18)
Hedges' 95% CI		(-0.21, 0.50)
Hedges' P-value		0.4200

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	85.31 (16.45)	90.49 (10.88)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	85.31 (17.46)	91.43 (10.14)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	-0.28 (14.76)	1.20 (10.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	-1.14 (1.28)	2.06 (1.30)
95% CI of LS mean	(-3.69, 1.40)	(-0.51, 4.63)
P-value within Treatment	0.3742	0.1146
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.21 (-0.42, 6.83)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0827
Hedges' G (SD)		0.32 (0.18)
Hedges' 95% CI		(-0.04, 0.68)
Hedges' P-value		0.0833

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: School

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	78.96 (18.42)	80.83 (17.58)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	79.90 (17.21)	81.27 (17.51)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	0.38 (18.01)	0.96 (16.23)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	0.78 (1.81)	2.09 (1.83)
95% CI of LS mean	(-2.81, 4.36)	(-1.53, 5.71)
P-value within Treatment	0.6690	0.2551
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.31 (-3.80, 6.43)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.6117
Hedges' G (SD)		0.09 (0.18)
Hedges' 95% CI		(-0.27, 0.45)
Hedges' P-value		0.6103

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	60.11 (20.12)	59.26 (20.93)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	62.15 (15.86)	64.37 (20.47)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	2.07 (20.16)	5.56 (20.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	2.41 (2.16)	6.61 (2.19)
95% CI of LS mean	(-1.87, 6.70)	(2.28, 10.94)
P-value within Treatment	0.2672	0.0031
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.20 (-1.92, 10.31)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1768
Hedges' G (SD)		0.25 (0.18)
Hedges' 95% CI		(-0.11, 0.61)
Hedges' P-value		0.1767

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	70.82 (16.29)	74.11 (13.05)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	71.53 (16.13)	78.36 (13.02)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	0.90 (14.62)	4.57 (12.17)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	0.43 (1.50)	3.56 (1.51)
95% CI of LS mean	(-2.54, 3.40)	(0.57, 6.55)
P-value within Treatment	0.7742	0.0202
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.13 (-1.10, 7.36)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1458
Hedges' G (SD)		0.27 (0.18)
Hedges' 95% CI		(-0.09, 0.63)
Hedges' P-value		0.1459

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.11.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Weight

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
mean (SD)	65.03 (36.22)	63.89 (36.97)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	66.10 (34.18)	83.91 (28.09)
Absolute Change at Week 24		
n	59	58
mean (SD)	1.13 (39.13)	20.11 (40.44)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	60
LS mean (SE)	1.31 (3.79)	18.02 (3.83)
95% CI of LS mean	(-6.20, 8.82)	(10.44, 25.61)
P-value within Treatment	0.7303	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	16.71 (6.00, 27.43)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0025
Hedges' G (SD)		0.56 (0.18)
Hedges' 95% CI		(0.20, 0.93)
Hedges' P-value		0.0029

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.1.12
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	23 (37.70)	39 (65.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6711 (1.1677, 2.3915)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0050*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.1983 (1.4502, 7.0538)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0040
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.13
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (9.84)	17 (28.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.7173 (1.1582, 6.3752)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0216*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.5109 (1.2463, 9.8902)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0175
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.13
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Body

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (16.39)	17 (28.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7137 (0.8355, 3.5150)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1417
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9801 (0.8154, 4.8084)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1313
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1282 (-0.0181, 0.2745)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0858

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.13
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	8 (13.11)	13 (21.67)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5642 (0.6987, 3.5022)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2766
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9046 (0.7042, 5.1510)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2044
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1119 (-0.0126, 0.2365)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0781

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.13
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	15 (24.59)	14 (23.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	2
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	2
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8304 (0.4346, 1.5867)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5737
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8465 (0.3602, 1.9892)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7022
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0088 (-0.1434, 0.1610)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.9098

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.13
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (11.48)	2 (3.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2513 (0.0524, 1.2049)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0842
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2461 (0.0478, 1.2683)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0938
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.13
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	12 (19.67)	14 (23.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2012 (0.6020, 2.3966)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.6030
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2548 (0.5209, 3.0230)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6129
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0354 (-0.1114, 0.1821)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.6366

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.13
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (11.48)	3 (5.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3479 (0.0955, 1.2675)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1095*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2976 (0.0664, 1.3333)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1132
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.13
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: School

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (16.39)	10 (16.67)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9281 (0.4065, 2.1190)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.8595
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9788 (0.3692, 2.5945)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.9656
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0255 (-0.1091, 0.1601)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.7103

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.13
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	15 (24.59)	16 (26.67)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0475 (0.5611, 1.9557)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.8841
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0772 (0.4720, 2.4583)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.8599
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0170 (-0.1429, 0.1769)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.8349

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.13
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (9.84)	9 (15.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4524 (0.5499, 3.8360)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4514
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5099 (0.4956, 4.5998)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.4685
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0437 (-0.0746, 0.1619)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.4693

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.1.13
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Weight

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	16 (26.23)	30 (50.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8522 (1.1418, 3.0046)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0125
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.8316 (1.2908, 6.2117)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0094
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2244 (0.0580, 0.3908)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0082

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ through Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $>90\%$) [1]	0.1206
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥ 30 kg) [2]	0.3665
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥ 10) [1]	0.0811
Sex (Male vs. Female) [1]	0.9586
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.9927

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	75.06 (9.96)	78.26 (10.11)
Week 24		
n	25	19
mean (SD)	74.22 (12.01)	91.18 (10.46)
Absolute Change at Week 24		
n	25	19
mean (SD)	-0.85 (10.30)	13.09 (16.08)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	23
LS mean (SE)	-2.10 (2.52)	12.56 (3.03)
95% CI of LS mean	(-7.15, 2.96)	(6.46, 18.65)
P-value within Treatment	0.4090	0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	14.65 (6.91, 22.40)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0004
Hedges' G (SD)		1.00 (0.28)
Hedges' 95% CI		(0.43, 1.57)
Hedges' P-value		0.0009

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	101.51 (6.89)	100.18 (7.58)
Week 24		
n	23	29
mean (SD)	99.80 (9.66)	107.03 (11.72)
Absolute Change at Week 24		
n	23	29
mean (SD)	-2.14 (8.41)	6.07 (8.60)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	36
LS mean (SE)	-2.69 (1.57)	6.80 (1.25)
95% CI of LS mean	(-5.82, 0.45)	(4.30, 9.29)
P-value within Treatment	0.0914	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	9.48 (5.51, 13.45)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		1.22 (0.28)
Hedges' 95% CI		(0.66, 1.77)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	86.39 (15.99)	90.18 (15.48)
Week 24		
n	29	33
mean (SD)	84.27 (17.06)	100.22 (12.28)
Absolute Change at Week 24		
n	29	33
mean (SD)	-1.94 (10.81)	9.66 (13.25)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	36	38
LS mean (SE)	-2.04 (2.08)	10.34 (1.99)
95% CI of LS mean	(-6.20, 2.12)	(6.38, 14.31)
P-value within Treatment	0.3303	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	12.38 (6.64, 18.13)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		0.99 (0.24)
Hedges' 95% CI		(0.50, 1.48)
Hedges' P-value		0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Body weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	88.55 (15.86)	93.69 (10.04)
Week 24		
n	19	15
mean (SD)	89.84 (16.41)	101.94 (16.56)
Absolute Change at Week 24		
n	19	15
mean (SD)	-0.75 (6.80)	7.05 (10.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	0.17 (1.56)	8.57 (1.70)
95% CI of LS mean	(-2.98, 3.32)	(5.13, 12.00)
P-value within Treatment	0.9130	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.39 (3.74, 13.05)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0008
Hedges' G (SD)		1.08 (0.32)
Hedges' 95% CI		(0.44, 1.72)
Hedges' P-value		0.0015

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	93.60 (13.66)	92.74 (14.38)
Week 24		
n	26	28
mean (SD)	92.06 (14.68)	100.57 (12.56)
Absolute Change at Week 24		
n	26	28
mean (SD)	-2.11 (9.06)	8.36 (12.45)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	34
LS mean (SE)	-1.70 (1.98)	7.04 (2.02)
95% CI of LS mean	(-5.66, 2.27)	(3.01, 11.08)
P-value within Treatment	0.3955	0.0009
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.74 (3.04, 14.43)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0032
Hedges' G (SD)		0.75 (0.25)
Hedges' 95% CI		(0.25, 1.24)
Hedges' P-value		0.0040

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	78.59 (14.64)	89.67 (13.15)
Week 24		
n	22	20
mean (SD)	79.88 (17.18)	101.02 (15.28)
Absolute Change at Week 24		
n	22	20
mean (SD)	-0.70 (9.86)	9.53 (12.75)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	-0.91 (2.20)	12.77 (2.29)
95% CI of LS mean	(-5.35, 3.54)	(8.14, 17.39)
P-value within Treatment	0.6816	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	13.68 (7.31, 20.04)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		1.19 (0.30)
Hedges' 95% CI		(0.59, 1.79)
Hedges' P-value		0.0002

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	81.42 (15.51)	90.07 (15.22)
Week 24		
n	20	22
mean (SD)	82.65 (17.07)	101.17 (14.11)
Absolute Change at Week 24		
n	20	22
mean (SD)	0.84 (9.90)	11.04 (14.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	0.04 (2.26)	12.13 (2.24)
95% CI of LS mean	(-4.51, 4.59)	(7.63, 16.63)
P-value within Treatment	0.9868	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	12.09 (5.58, 18.60)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0005
Hedges' G (SD)		1.05 (0.29)
Hedges' 95% CI		(0.46, 1.64)
Hedges' P-value		0.0008

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	91.50 (14.88)	92.37 (12.89)
Week 24		
n	28	26
mean (SD)	89.21 (16.46)	100.41 (13.43)
Absolute Change at Week 24		
n	28	26
mean (SD)	-3.11 (8.77)	6.99 (10.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	34
LS mean (SE)	-3.12 (2.01)	7.58 (1.98)
95% CI of LS mean	(-7.17, 0.93)	(3.60, 11.56)
P-value within Treatment	0.1278	0.0004
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	10.70 (5.03, 16.38)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0004
Hedges' G (SD)		0.91 (0.25)
Hedges' 95% CI		(0.41, 1.42)
Hedges' P-value		0.0006

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	87.00 (15.47)	90.50 (14.62)
Week 24		
n	39	35
mean (SD)	85.97 (17.10)	99.92 (13.81)
Absolute Change at Week 24		
n	39	35
mean (SD)	-0.95 (8.44)	8.64 (13.36)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	47	42
LS mean (SE)	-1.58 (1.72)	9.06 (1.82)
95% CI of LS mean	(-5.01, 1.84)	(5.44, 12.68)
P-value within Treatment	0.3608	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	10.64 (5.66, 15.62)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		0.89 (0.22)
Hedges' 95% CI		(0.46, 1.33)
Hedges' P-value		0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV₁ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	88.01 (18.00)	93.71 (11.69)
Week 24		
n	9	13
mean (SD)	88.66 (16.54)	103.02 (13.29)
Absolute Change at Week 24		
n	9	13
mean (SD)	-3.72 (13.01)	9.39 (10.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-1.47 (2.88)	10.13 (2.18)
95% CI of LS mean	(-7.39, 4.45)	(5.64, 14.63)
P-value within Treatment	0.6140	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	11.60 (4.12, 19.08)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0037
Hedges' G (SD)		1.20 (0.40)
Hedges' 95% CI		(0.38, 2.02)
Hedges' P-value		0.0057

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.0981
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.6602
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.0349
Sex (Male vs. Female) [1]	0.7473
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.9041

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	15.73 (1.73)	15.64 (1.53)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	15.99 (1.75)	16.62 (1.99)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	0.14 (0.55)	1.11 (1.03)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	31	23
LS mean (SE)	0.12 (0.14)	1.10 (0.16)
95% CI of LS mean	(-0.15, 0.40)	(0.78, 1.42)
P-value within Treatment	0.3659	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.97 (0.55, 1.40)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		1.26 (0.30)
Hedges' 95% CI		(0.66, 1.85)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	16.55 (2.84)	16.78 (1.91)
Week 24		
n	28	36
mean (SD)	16.94 (2.96)	17.57 (2.40)
Absolute Change at Week 24		
n	28	36
mean (SD)	0.39 (0.76)	0.79 (0.83)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	0.38 (0.15)	0.78 (0.13)
95% CI of LS mean	(0.07, 0.68)	(0.52, 1.05)
P-value within Treatment	0.0152	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.41 (0.01, 0.81)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0458
Hedges' G (SD)		0.51 (0.25)
Hedges' 95% CI		(0.00, 1.01)
Hedges' P-value		0.0492

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	15.09 (1.36)	15.48 (1.14)
Week 24		
n	36	39
mean (SD)	15.38 (1.55)	16.27 (1.36)
Absolute Change at Week 24		
n	36	39
mean (SD)	0.22 (0.50)	0.80 (0.83)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	36	39
LS mean (SE)	0.23 (0.11)	0.80 (0.11)
95% CI of LS mean	(0.01, 0.45)	(0.58, 1.02)
P-value within Treatment	0.0430	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.57 (0.26, 0.88)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0005
Hedges' G (SD)		0.83 (0.24)
Hedges' 95% CI		(0.35, 1.30)
Hedges' P-value		0.0009

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Body weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	17.78 (2.62)	17.90 (1.87)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	18.10 (2.65)	19.01 (2.64)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	0.32 (0.88)	1.15 (1.05)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	23	20
LS mean (SE)	0.32 (0.20)	1.14 (0.21)
95% CI of LS mean	(-0.08, 0.72)	(0.71, 1.57)
P-value within Treatment	0.1155	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.82 (0.23, 1.41)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0072
Hedges' G (SD)		0.85 (0.31)
Hedges' 95% CI		(0.21, 1.48)
Hedges' P-value		0.0101

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	16.26 (2.69)	16.07 (1.29)
Week 24		
n	34	34
mean (SD)	16.71 (2.83)	16.64 (1.49)
Absolute Change at Week 24		
n	34	34
mean (SD)	0.38 (0.78)	0.57 (0.64)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	34	34
LS mean (SE)	0.38 (0.12)	0.58 (0.12)
95% CI of LS mean	(0.14, 0.62)	(0.34, 0.82)
P-value within Treatment	0.0026	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.20 (-0.14, 0.55)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2442
Hedges' G (SD)		0.28 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.20, 0.76)
Hedges' P-value		0.2464

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	15.90 (1.74)	16.66 (2.37)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	16.08 (1.73)	17.97 (2.91)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	0.10 (0.44)	1.39 (1.03)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	25	25
LS mean (SE)	0.08 (0.16)	1.37 (0.16)
95% CI of LS mean	(-0.23, 0.40)	(1.05, 1.69)
P-value within Treatment	0.6092	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.29 (0.84, 1.74)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		1.61 (0.32)
Hedges' 95% CI		(0.97, 2.26)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	16.63 (2.80)	16.52 (1.79)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	16.88 (2.80)	17.48 (2.48)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	0.13 (0.44)	0.95 (1.05)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	25	25
LS mean (SE)	0.14 (0.16)	0.96 (0.16)
95% CI of LS mean	(-0.18, 0.46)	(0.64, 1.28)
P-value within Treatment	0.3758	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.81 (0.36, 1.27)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0007
Hedges' G (SD)		1.01 (0.30)
Hedges' 95% CI		(0.42, 1.61)
Hedges' P-value		0.0013

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	15.72 (1.84)	16.19 (1.89)
Week 24		
n	34	34
mean (SD)	16.12 (2.10)	17.00 (2.14)
Absolute Change at Week 24		
n	34	34
mean (SD)	0.35 (0.78)	0.89 (0.82)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	34	34
LS mean (SE)	0.36 (0.14)	0.89 (0.14)
95% CI of LS mean	(0.09, 0.63)	(0.62, 1.16)
P-value within Treatment	0.0101	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.53 (0.15, 0.91)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0074
Hedges' G (SD)		0.66 (0.25)
Hedges' 95% CI		(0.17, 1.15)
Hedges' P-value		0.0092

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	15.91 (1.80)	16.22 (1.74)
Week 24		
n	47	42
mean (SD)	16.27 (1.94)	17.12 (2.08)
Absolute Change at Week 24		
n	47	42
mean (SD)	0.28 (0.69)	0.96 (0.92)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	47	42
LS mean (SE)	0.28 (0.11)	0.96 (0.12)
95% CI of LS mean	(0.05, 0.51)	(0.71, 1.20)
P-value within Treatment	0.0157	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.67 (0.34, 1.01)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0001
Hedges' G (SD)		0.84 (0.22)
Hedges' 95% CI		(0.41, 1.28)
Hedges' P-value		0.0002

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m²) at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	16.91 (3.80)	16.60 (2.11)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	17.09 (3.85)	17.41 (2.77)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	0.17 (0.55)	0.81 (0.93)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	0.14 (0.23)	0.81 (0.19)
95% CI of LS mean	(-0.34, 0.61)	(0.42, 1.20)
P-value within Treatment	0.5602	0.0002
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.67 (0.06, 1.29)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0328
Hedges' G (SD)		0.83 (0.38)
Hedges' 95% CI		(0.04, 1.61)
Hedges' P-value		0.0395

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI-for-age Z-score at Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $>90\%$) [1]	0.0421
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥ 30 kg) [2]	0.5704
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥ 10) [1]	0.0111
Sex (Male vs. Female) [1]	0.6855
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.8442

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	-0.53 (0.87)	-0.54 (0.69)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	-0.48 (0.83)	-0.09 (0.66)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	-0.01 (0.33)	0.49 (0.48)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	31	23
LS mean (SE)	-0.02 (0.07)	0.47 (0.08)
95% CI of LS mean	(-0.16, 0.12)	(0.31, 0.64)
P-value within Treatment	0.7396	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.50 (0.28, 0.71)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		1.24 (0.30)
Hedges' 95% CI		(0.65, 1.84)
Hedges' P-value		0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	-0.22 (0.97)	0.08 (0.86)
Week 24		
n	28	36
mean (SD)	-0.15 (0.96)	0.28 (0.90)
Absolute Change at Week 24		
n	28	36
mean (SD)	0.07 (0.33)	0.19 (0.31)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	0.07 (0.06)	0.19 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.06, 0.19)	(0.08, 0.30)
P-value within Treatment	0.2872	0.0008
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.12 (-0.04, 0.29)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1358
Hedges' G (SD)		0.38 (0.25)
Hedges' 95% CI		(-0.13, 0.88)
Hedges' P-value		0.1391

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	-0.64 (0.84)	-0.40 (0.81)
Week 24		
n	36	39
mean (SD)	-0.56 (0.85)	-0.06 (0.77)
Absolute Change at Week 24		
n	36	39
mean (SD)	0.03 (0.32)	0.35 (0.47)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	36	39
LS mean (SE)	0.04 (0.07)	0.35 (0.06)
95% CI of LS mean	(-0.09, 0.17)	(0.22, 0.47)
P-value within Treatment	0.5611	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.31 (0.13, 0.49)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0012
Hedges' G (SD)		0.77 (0.24)
Hedges' 95% CI		(0.30, 1.24)
Hedges' P-value		0.0018

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Body weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	0.02 (0.93)	0.27 (0.75)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	0.03 (0.88)	0.50 (0.83)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	0.02 (0.35)	0.23 (0.25)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	23	20
LS mean (SE)	0.02 (0.06)	0.23 (0.07)
95% CI of LS mean	(-0.11, 0.14)	(0.09, 0.37)
P-value within Treatment	0.8137	0.0016
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.21 (0.03, 0.40)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0268
Hedges' G (SD)		0.69 (0.31)
Hedges' 95% CI		(0.06, 1.31)
Hedges' P-value		0.0316

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1 - 3/(4m - 1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	-0.32 (1.00)	-0.11 (0.71)
Week 24		
n	34	34
mean (SD)	-0.19 (0.99)	0.07 (0.73)
Absolute Change at Week 24		
n	34	34
mean (SD)	0.08 (0.39)	0.18 (0.33)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	34	34
LS mean (SE)	0.08 (0.06)	0.18 (0.06)
95% CI of LS mean	(-0.04, 0.20)	(0.05, 0.30)
P-value within Treatment	0.2021	0.0055
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.10 (-0.07, 0.27)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2587
Hedges' G (SD)		0.27 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.21, 0.75)
Hedges' P-value		0.2606

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	-0.48 (0.82)	-0.24 (1.01)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-0.51 (0.75)	0.22 (0.95)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-0.04 (0.23)	0.49 (0.46)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	25	25
LS mean (SE)	-0.04 (0.07)	0.48 (0.07)
95% CI of LS mean	(-0.18, 0.10)	(0.34, 0.63)
P-value within Treatment	0.5495	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.53 (0.33, 0.73)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		1.48 (0.32)
Hedges' 95% CI		(0.84, 2.11)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	-0.13 (0.88)	0.06 (0.96)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-0.08 (0.83)	0.37 (0.98)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-0.02 (0.26)	0.31 (0.46)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	25	25
LS mean (SE)	0.00 (0.07)	0.30 (0.07)
95% CI of LS mean	(-0.15, 0.14)	(0.16, 0.45)
P-value within Treatment	0.9491	0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.31 (0.10, 0.51)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0047
Hedges' G (SD)		0.83 (0.29)
Hedges' 95% CI		(0.25, 1.41)
Hedges' P-value		0.0063

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1 - 3/(4m - 1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	-0.58 (0.92)	-0.33 (0.73)
Week 24		
n	34	34
mean (SD)	-0.51 (0.92)	-0.04 (0.66)
Absolute Change at Week 24		
n	34	34
mean (SD)	0.06 (0.38)	0.31 (0.39)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	34	34
LS mean (SE)	0.06 (0.06)	0.31 (0.06)
95% CI of LS mean	(-0.06, 0.19)	(0.18, 0.44)
P-value within Treatment	0.3217	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.24 (0.06, 0.43)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0101
Hedges' G (SD)		0.63 (0.25)
Hedges' 95% CI		(0.14, 1.13)
Hedges' P-value		0.0121

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	-0.44 (0.93)	-0.16 (0.85)
Week 24		
n	47	42
mean (SD)	-0.36 (0.91)	0.18 (0.80)
Absolute Change at Week 24		
n	47	42
mean (SD)	0.03 (0.34)	0.35 (0.45)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	47	42
LS mean (SE)	0.03 (0.06)	0.35 (0.06)
95% CI of LS mean	(-0.08, 0.14)	(0.23, 0.47)
P-value within Treatment	0.6103	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.32 (0.16, 0.48)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0002
Hedges' G (SD)		0.82 (0.22)
Hedges' 95% CI		(0.38, 1.25)
Hedges' P-value		0.0003

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	-0.19 (0.91)	-0.18 (0.88)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	-0.18 (0.90)	0.02 (0.89)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	0.02 (0.33)	0.20 (0.27)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	0.01 (0.09)	0.20 (0.07)
95% CI of LS mean	(-0.17, 0.19)	(0.05, 0.34)
P-value within Treatment	0.9010	0.0101
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.19 (-0.05, 0.42)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1105
Hedges' G (SD)		0.61 (0.38)
Hedges' 95% CI		(-0.16, 1.38)
Hedges' P-value		0.1165

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $>90\%$) [1]	0.2520
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥ 30 kg) [2]	0.7638
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥ 10) [1]	0.4671
Sex (Male vs. Female) [1]	0.5405
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.0112

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	102.77 (8.87)	105.42 (7.71)
Week 24		
n	28	23
mean (SD)	94.89 (13.03)	46.74 (12.46)
Absolute Change at Week 24		
n	28	23
mean (SD)	-7.11 (11.08)	-58.59 (12.85)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	-2.43 (1.86)	-51.85 (2.23)
95% CI of LS mean	(-6.17, 1.32)	(-56.34, -47.36)
P-value within Treatment	0.1989	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-49.42 (-55.16, -43.68)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-4.51 (0.50)
Hedges' 95% CI		(-5.51, -3.51)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	102.34 (8.32)	101.13 (11.01)
Week 24		
n	25	34
mean (SD)	101.84 (7.49)	42.44 (13.62)
Absolute Change at Week 24		
n	25	34
mean (SD)	-0.30 (7.24)	-59.13 (15.88)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	-0.43 (2.30)	-52.20 (1.86)
95% CI of LS mean	(-5.03, 4.17)	(-55.93, -48.47)
P-value within Treatment	0.8518	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-51.77 (-57.66, -45.88)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-4.40 (0.46)
Hedges' 95% CI		(-5.33, -3.48)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	102.55 (9.15)	102.56 (10.08)
Week 24		
n	32	38
mean (SD)	97.30 (11.95)	43.96 (13.26)
Absolute Change at Week 24		
n	32	38
mean (SD)	-4.69 (11.21)	-58.93 (15.22)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	-1.15 (1.86)	-52.54 (1.82)
95% CI of LS mean	(-4.86, 2.56)	(-56.16, -48.91)
P-value within Treatment	0.5372	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-51.38 (-56.57, -46.19)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-4.46 (0.42)
Hedges' 95% CI		(-5.30, -3.61)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Body weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	102.61 (7.67)	103.36 (10.01)
Week 24		
n	21	19
mean (SD)	99.50 (10.20)	44.61 (13.52)
Absolute Change at Week 24		
n	21	19
mean (SD)	-2.69 (7.87)	-58.87 (13.72)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	-0.90 (2.39)	-51.36 (2.57)
95% CI of LS mean	(-5.77, 3.96)	(-56.57, -46.14)
P-value within Treatment	0.7075	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-50.45 (-57.58, -43.32)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-4.27 (0.54)
Hedges' 95% CI		(-5.36, -3.17)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	102.10 (8.67)	102.53 (10.15)
Week 24		
n	30	33
mean (SD)	96.93 (12.72)	42.33 (14.29)
Absolute Change at Week 24		
n	30	33
mean (SD)	-4.45 (11.97)	-60.58 (14.66)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	-1.92 (1.77)	-52.69 (1.87)
95% CI of LS mean	(-5.45, 1.62)	(-56.43, -48.96)
P-value within Treatment	0.2832	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-50.77 (-55.95, -45.60)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-4.70 (0.47)
Hedges' 95% CI		(-5.63, -3.77)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	103.21 (8.52)	103.25 (9.94)
Week 24		
n	23	24
mean (SD)	99.78 (8.98)	46.71 (11.41)
Absolute Change at Week 24		
n	23	24
mean (SD)	-3.17 (6.78)	-56.63 (14.55)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	0.45 (2.51)	-49.53 (2.55)
95% CI of LS mean	(-4.60, 5.50)	(-54.68, -44.39)
P-value within Treatment	0.8589	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-49.98 (-57.17, -42.80)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-3.81 (0.46)
Hedges' 95% CI		(-4.74, -2.88)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	102.85 (8.47)	104.40 (10.97)
Week 24		
n	23	25
mean (SD)	97.65 (13.04)	43.10 (13.98)
Absolute Change at Week 24		
n	23	25
mean (SD)	-4.76 (12.93)	-61.30 (17.17)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	0.05 (2.48)	-55.19 (2.48)
95% CI of LS mean	(-4.93, 5.04)	(-60.18, -50.19)
P-value within Treatment	0.9831	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-55.24 (-62.41, -48.07)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-4.34 (0.51)
Hedges' 95% CI		(-5.37, -3.32)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	102.37 (8.73)	101.73 (9.21)
Week 24		
n	30	32
mean (SD)	98.57 (9.86)	45.02 (12.77)
Absolute Change at Week 24		
n	30	32
mean (SD)	-3.23 (7.14)	-57.05 (12.23)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	-1.53 (1.78)	-50.32 (1.79)
95% CI of LS mean	(-5.09, 2.03)	(-53.90, -46.75)
P-value within Treatment	0.3936	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-48.79 (-53.84, -43.75)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-4.57 (0.45)
Hedges' 95% CI		(-5.48, -3.67)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	101.66 (9.15)	102.78 (10.24)
Week 24		
n	42	41
mean (SD)	97.99 (9.40)	41.50 (13.00)
Absolute Change at Week 24		
n	42	41
mean (SD)	-3.05 (7.35)	-61.48 (15.08)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	-0.35 (1.64)	-54.13 (1.77)
95% CI of LS mean	(-3.61, 2.91)	(-57.65, -50.61)
P-value within Treatment	0.8301	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-53.78 (-58.57, -48.98)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-4.63 (0.40)
Hedges' 95% CI		(-5.42, -3.83)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	106.29 (3.90)	103.00 (9.59)
Week 24		
n	11	16
mean (SD)	98.86 (17.15)	51.03 (11.51)
Absolute Change at Week 24		
n	11	16
mean (SD)	-7.14 (16.80)	-52.34 (11.26)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-2.13 (3.22)	-47.43 (2.41)
95% CI of LS mean	(-8.74, 4.48)	(-52.38, -42.47)
P-value within Treatment	0.5132	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-45.29 (-53.61, -36.98)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-4.22 (0.66)
Hedges' 95% CI		(-5.58, -2.86)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight-for-age Z-score at Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $>90\%$) [1]	0.0626
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥ 30 kg) [2]	0.5770
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥ 10) [1]	0.0209
Sex (Male vs. Female) [1]	0.8399
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.5265

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	-0.44 (0.90)	-0.79 (0.93)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	-0.36 (0.91)	-0.39 (0.85)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	0.02 (0.22)	0.41 (0.33)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	31	23
LS mean (SE)	0.01 (0.05)	0.39 (0.06)
95% CI of LS mean	(-0.08, 0.11)	(0.28, 0.51)
P-value within Treatment	0.8117	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.38 (0.24, 0.53)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		1.43 (0.30)
Hedges' 95% CI		(0.82, 2.04)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	-0.11 (1.01)	0.07 (0.88)
Week 24		
n	28	36
mean (SD)	-0.07 (1.00)	0.25 (0.95)
Absolute Change at Week 24		
n	28	36
mean (SD)	0.04 (0.22)	0.18 (0.22)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	0.05 (0.04)	0.18 (0.04)
95% CI of LS mean	(-0.04, 0.13)	(0.10, 0.25)
P-value within Treatment	0.2715	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.13 (0.02, 0.24)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0231
Hedges' G (SD)		0.58 (0.25)
Hedges' 95% CI		(0.07, 1.09)
Hedges' P-value		0.0260

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	-0.62 (0.92)	-0.61 (0.93)
Week 24		
n	36	39
mean (SD)	-0.54 (0.94)	-0.31 (0.88)
Absolute Change at Week 24		
n	36	39
mean (SD)	0.04 (0.20)	0.30 (0.32)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	36	39
LS mean (SE)	0.04 (0.04)	0.30 (0.04)
95% CI of LS mean	(-0.04, 0.13)	(0.22, 0.38)
P-value within Treatment	0.3322	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.26 (0.14, 0.38)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		0.98 (0.24)
Hedges' 95% CI		(0.50, 1.46)
Hedges' P-value		0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Body weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	0.25 (0.77)	0.37 (0.76)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	0.27 (0.75)	0.61 (0.82)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	0.03 (0.25)	0.21 (0.21)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	23	20
LS mean (SE)	0.03 (0.05)	0.21 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.07, 0.12)	(0.10, 0.31)
P-value within Treatment	0.5777	0.0002
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.18 (0.04, 0.32)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0138
Hedges' G (SD)		0.77 (0.31)
Hedges' 95% CI		(0.14, 1.40)
Hedges' P-value		0.0176

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	-0.16 (0.99)	-0.30 (0.83)
Week 24		
n	34	34
mean (SD)	-0.06 (1.00)	-0.12 (0.79)
Absolute Change at Week 24		
n	34	34
mean (SD)	0.06 (0.25)	0.18 (0.24)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	34	34
LS mean (SE)	0.06 (0.04)	0.18 (0.04)
95% CI of LS mean	(-0.02, 0.14)	(0.10, 0.27)
P-value within Treatment	0.1474	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.12 (0.00, 0.24)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0467
Hedges' G (SD)		0.49 (0.24)
Hedges' 95% CI		(0.00, 0.97)
Hedges' P-value		0.0499

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	-0.46 (0.90)	-0.23 (1.18)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-0.44 (0.86)	0.17 (1.14)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	0.00 (0.17)	0.39 (0.31)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	25	25
LS mean (SE)	0.00 (0.05)	0.38 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.10, 0.10)	(0.28, 0.48)
P-value within Treatment	0.9635	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.38 (0.25, 0.52)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		1.55 (0.32)
Hedges' 95% CI		(0.91, 2.19)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	0.06 (0.82)	-0.04 (1.16)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	0.15 (0.73)	0.24 (1.12)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	0.02 (0.19)	0.29 (0.32)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	25	25
LS mean (SE)	0.03 (0.05)	0.28 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.08, 0.13)	(0.18, 0.39)
P-value within Treatment	0.5975	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.26 (0.11, 0.40)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0010
Hedges' G (SD)		0.98 (0.30)
Hedges' 95% CI		(0.38, 1.57)
Hedges' P-value		0.0018

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	-0.55 (0.98)	-0.43 (0.83)
Week 24		
n	34	34
mean (SD)	-0.49 (1.01)	-0.18 (0.79)
Absolute Change at Week 24		
n	34	34
mean (SD)	0.04 (0.24)	0.26 (0.27)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	34	34
LS mean (SE)	0.05 (0.04)	0.25 (0.04)
95% CI of LS mean	(-0.04, 0.13)	(0.17, 0.34)
P-value within Treatment	0.2972	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.21 (0.09, 0.33)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0011
Hedges' G (SD)		0.82 (0.25)
Hedges' 95% CI		(0.32, 1.31)
Hedges' P-value		0.0017

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	-0.35 (1.00)	-0.31 (1.00)
Week 24		
n	47	42
mean (SD)	-0.28 (1.00)	-0.01 (0.96)
Absolute Change at Week 24		
n	47	42
mean (SD)	0.03 (0.22)	0.30 (0.32)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	47	42
LS mean (SE)	0.03 (0.04)	0.29 (0.04)
95% CI of LS mean	(-0.05, 0.10)	(0.21, 0.37)
P-value within Treatment	0.4630	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.27 (0.16, 0.37)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		1.01 (0.22)
Hedges' 95% CI		(0.57, 1.45)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	-0.04 (0.72)	-0.18 (0.99)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	0.02 (0.75)	0.02 (0.99)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	0.06 (0.24)	0.20 (0.21)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	0.06 (0.07)	0.20 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.07, 0.20)	(0.09, 0.31)
P-value within Treatment	0.3491	0.0011
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.14 (-0.04, 0.31)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1211
Hedges' G (SD)		0.59 (0.37)
Hedges' 95% CI		(-0.18, 1.36)
Hedges' P-value		0.1276

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height-for-age Z-score at Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $>90\%$) [1]	0.4870
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥ 30 kg) [2]	0.9978
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥ 10) [1]	0.9291
Sex (Male vs. Female) [1]	0.9510
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.4882

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	-0.11 (1.44)	-0.59 (1.01)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	-0.01 (1.48)	-0.50 (1.07)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	0.05 (0.14)	0.08 (0.16)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	31	23
LS mean (SE)	0.04 (0.03)	0.08 (0.03)
95% CI of LS mean	(-0.01, 0.10)	(0.01, 0.14)
P-value within Treatment	0.1003	0.0166
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.03 (-0.05, 0.11)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4227
Hedges' G (SD)		0.22 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.33, 0.76)
Hedges' P-value		0.4257

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	0.15 (1.00)	0.11 (0.94)
Week 24		
n	28	36
mean (SD)	0.17 (1.01)	0.18 (0.97)
Absolute Change at Week 24		
n	28	36
mean (SD)	0.01 (0.14)	0.07 (0.17)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	0.02 (0.03)	0.07 (0.03)
95% CI of LS mean	(-0.04, 0.08)	(0.02, 0.13)
P-value within Treatment	0.4945	0.0062
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.05 (-0.03, 0.13)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1914
Hedges' G (SD)		0.33 (0.25)
Hedges' 95% CI		(-0.17, 0.83)
Hedges' P-value		0.1939

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	-0.34 (1.32)	-0.53 (0.94)
Week 24		
n	36	39
mean (SD)	-0.27 (1.37)	-0.44 (0.98)
Absolute Change at Week 24		
n	36	39
mean (SD)	0.04 (0.15)	0.09 (0.17)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	36	39
LS mean (SE)	0.04 (0.03)	0.09 (0.03)
95% CI of LS mean	(-0.02, 0.09)	(0.04, 0.14)
P-value within Treatment	0.1706	0.0004
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.06 (-0.02, 0.13)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1222
Hedges' G (SD)		0.36 (0.23)
Hedges' 95% CI		(-0.10, 0.82)
Hedges' P-value		0.1253

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	0.60 (0.88)	0.50 (0.81)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	0.62 (0.88)	0.62 (0.84)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	0.02 (0.14)	0.04 (0.15)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	23	20
LS mean (SE)	0.02 (0.03)	0.04 (0.03)
95% CI of LS mean	(-0.04, 0.08)	(-0.03, 0.10)
P-value within Treatment	0.4138	0.2276
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.01 (-0.07, 0.10)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.7419
Hedges' G (SD)		0.10 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.51, 0.71)
Hedges' P-value		0.7421

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	0.14 (1.01)	-0.31 (0.96)
Week 24		
n	34	34
mean (SD)	0.20 (0.99)	-0.24 (0.99)
Absolute Change at Week 24		
n	34	34
mean (SD)	0.03 (0.14)	0.08 (0.17)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	34	34
LS mean (SE)	0.03 (0.03)	0.08 (0.03)
95% CI of LS mean	(-0.02, 0.08)	(0.02, 0.13)
P-value within Treatment	0.2657	0.0073
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.05 (-0.03, 0.12)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2404
Hedges' G (SD)		0.28 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.20, 0.77)
Hedges' P-value		0.2422

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	-0.16 (1.53)	0.01 (1.09)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-0.10 (1.58)	0.13 (1.12)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	0.04 (0.15)	0.08 (0.15)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	25	25
LS mean (SE)	0.03 (0.03)	0.08 (0.03)
95% CI of LS mean	(-0.03, 0.09)	(0.01, 0.14)
P-value within Treatment	0.3587	0.0162
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.05 (-0.04, 0.13)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2668
Hedges' G (SD)		0.31 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.25, 0.88)
Hedges' P-value		0.2704

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	0.28 (0.89)	-0.06 (1.18)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	0.39 (0.88)	0.02 (1.19)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	0.06 (0.16)	0.08 (0.14)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	25	25
LS mean (SE)	0.05 (0.03)	0.09 (0.03)
95% CI of LS mean	(-0.01, 0.12)	(0.02, 0.15)
P-value within Treatment	0.1036	0.0087
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.03 (-0.06, 0.12)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4538
Hedges' G (SD)		0.21 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.35, 0.77)
Hedges' P-value		0.4519

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	-0.19 (1.45)	-0.25 (0.90)
Week 24		
n	34	34
mean (SD)	-0.16 (1.46)	-0.16 (0.96)
Absolute Change at Week 24		
n	34	34
mean (SD)	0.01 (0.13)	0.07 (0.18)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	34	34
LS mean (SE)	0.01 (0.03)	0.07 (0.03)
95% CI of LS mean	(-0.04, 0.06)	(0.02, 0.12)
P-value within Treatment	0.7506	0.0110
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.06 (-0.01, 0.13)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1079
Hedges' G (SD)		0.39 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.09, 0.87)
Hedges' P-value		0.1113

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	-0.03 (1.39)	-0.26 (1.03)
Week 24		
n	47	42
mean (SD)	0.03 (1.41)	-0.17 (1.06)
Absolute Change at Week 24		
n	47	42
mean (SD)	0.02 (0.13)	0.07 (0.17)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	47	42
LS mean (SE)	0.01 (0.02)	0.07 (0.02)
95% CI of LS mean	(-0.03, 0.06)	(0.02, 0.11)
P-value within Treatment	0.4946	0.0053
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.05 (-0.01, 0.11)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1092
Hedges' G (SD)		0.34 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.08, 0.76)
Hedges' P-value		0.1116

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height-for-age Z-score at Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	0.18 (0.31)	0.04 (1.01)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	0.27 (0.34)	0.14 (1.04)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	0.09 (0.18)	0.10 (0.14)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	0.11 (0.05)	0.10 (0.04)
95% CI of LS mean	(0.01, 0.20)	(0.02, 0.17)
P-value within Treatment	0.0255	0.0168
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-0.01 (-0.13, 0.11)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.8432
Hedges' G (SD)		-0.07 (0.37)
Hedges' 95% CI		(-0.83, 0.68)
Hedges' P-value		0.8426

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.7.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $>90\%$) [1]	0.8665
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥ 30 kg) [2]	0.6964
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥ 10) [1]	0.0017
Sex (Male vs. Female) [1]	0.4232
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.8736

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	10.45 (2.18)	10.65 (2.26)
Week 24		
n	29	19
mean (SD)	10.59 (2.29)	7.95 (1.37)
Absolute Change at Week 24		
n	29	19
mean (SD)	0.17 (1.99)	-2.74 (2.11)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	0.04 (0.26)	-2.22 (0.31)
95% CI of LS mean	(-0.47, 0.56)	(-2.83, -1.61)
P-value within Treatment	0.8651	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-2.26 (-3.05, -1.48)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-1.51 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-2.11, -0.91)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	8.93 (1.21)	10.01 (2.19)
Week 24		
n	27	30
mean (SD)	9.58 (1.72)	7.51 (0.84)
Absolute Change at Week 24		
n	27	30
mean (SD)	0.66 (1.71)	-2.49 (1.42)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	-0.04 (0.21)	-2.27 (0.17)
95% CI of LS mean	(-0.46, 0.37)	(-2.60, -1.93)
P-value within Treatment	0.8304	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-2.22 (-2.75, -1.69)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-2.10 (0.31)
Hedges' 95% CI		(-2.72, -1.48)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	9.58 (1.72)	10.03 (1.98)
Week 24		
n	34	34
mean (SD)	10.33 (2.27)	7.63 (1.25)
Absolute Change at Week 24		
n	34	34
mean (SD)	0.70 (2.12)	-2.44 (1.69)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	0.09 (0.21)	-2.32 (0.20)
95% CI of LS mean	(-0.33, 0.51)	(-2.73, -1.91)
P-value within Treatment	0.6836	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-2.41 (-3.00, -1.82)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-1.85 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-2.39, -1.31)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Body weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	10.04 (2.28)	10.70 (2.60)
Week 24		
n	22	15
mean (SD)	9.75 (1.73)	7.78 (0.57)
Absolute Change at Week 24		
n	22	15
mean (SD)	-0.05 (1.29)	-2.92 (1.75)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	-0.23 (0.24)	-2.16 (0.26)
95% CI of LS mean	(-0.72, 0.25)	(-2.68, -1.64)
P-value within Treatment	0.3377	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-1.93 (-2.64, -1.21)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-1.62 (0.34)
Hedges' 95% CI		(-2.32, -0.93)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	8.64 (1.05)	9.08 (1.22)
Week 24		
n	32	26
mean (SD)	9.39 (1.84)	7.25 (0.61)
Absolute Change at Week 24		
n	32	26
mean (SD)	0.75 (1.82)	-1.83 (1.29)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	0.10 (0.15)	-1.59 (0.16)
95% CI of LS mean	(-0.20, 0.40)	(-1.91, -1.28)
P-value within Treatment	0.5236	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-1.69 (-2.12, -1.26)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-1.86 (0.29)
Hedges' 95% CI		(-2.43, -1.29)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1 - 3 / (4m - 1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	11.25 (1.89)	11.81 (2.29)
Week 24		
n	24	23
mean (SD)	11.06 (2.03)	8.16 (1.29)
Absolute Change at Week 24		
n	24	23
mean (SD)	-0.05 (1.85)	-3.44 (1.73)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	-0.22 (0.31)	-3.01 (0.32)
95% CI of LS mean	(-0.84, 0.41)	(-3.64, -2.37)
P-value within Treatment	0.4894	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-2.79 (-3.68, -1.90)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-1.72 (0.32)
Hedges' 95% CI		(-2.37, -1.08)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	9.33 (1.61)	10.34 (1.96)
Week 24		
n	24	20
mean (SD)	9.66 (1.95)	7.93 (1.36)
Absolute Change at Week 24		
n	24	20
mean (SD)	0.26 (1.76)	-2.71 (1.57)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	-0.23 (0.23)	-2.34 (0.23)
95% CI of LS mean	(-0.68, 0.23)	(-2.80, -1.88)
P-value within Treatment	0.3224	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-2.11 (-2.77, -1.46)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-1.82 (0.33)
Hedges' 95% CI		(-2.48, -1.16)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	10.07 (2.13)	10.21 (2.41)
Week 24		
n	32	29
mean (SD)	10.44 (2.14)	7.50 (0.82)
Absolute Change at Week 24		
n	32	29
mean (SD)	0.52 (1.95)	-2.50 (1.81)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	0.13 (0.23)	-2.24 (0.23)
95% CI of LS mean	(-0.32, 0.58)	(-2.69, -1.79)
P-value within Treatment	0.5772	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-2.37 (-3.01, -1.73)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-1.75 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-2.31, -1.20)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	9.95 (1.94)	10.29 (2.37)
Week 24		
n	45	34
mean (SD)	10.37 (2.07)	7.89 (1.20)
Absolute Change at Week 24		
n	45	34
mean (SD)	0.49 (1.77)	-2.38 (1.76)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	0.16 (0.18)	-2.07 (0.19)
95% CI of LS mean	(-0.19, 0.52)	(-2.45, -1.68)
P-value within Treatment	0.3624	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-2.23 (-2.75, -1.71)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		-1.76 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-2.24, -1.27)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.7.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in LCI_{2.5} through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	8.94 (1.82)	10.21 (1.84)
Week 24		
n	11	15
mean (SD)	9.01 (1.84)	7.20 (0.55)
Absolute Change at Week 24		
n	11	15
mean (SD)	0.08 (2.24)	-3.05 (1.52)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-1.11 (0.30)	-2.78 (0.22)
95% CI of LS mean	(-1.72, -0.49)	(-3.23, -2.34)
P-value within Treatment	0.0010	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-1.68 (-2.44, -0.91)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0001
Hedges' G (SD)		-1.72 (0.43)
Hedges' 95% CI		(-2.60, -0.83)
Hedges' P-value		0.0005

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.5849
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.0063
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.1198
Sex (Male vs. Female) [1]	0.1358
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.5973

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Body

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.2274
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.3307
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.6503
Sex (Male vs. Female) [1]	0.6569
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.7662

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.0932
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.8877
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.3108
Sex (Male vs. Female) [1]	0.9191
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.6354

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Eat

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.9636
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.3049
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.1766
Sex (Male vs. Female) [1]	0.2591
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.5967

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.3878
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.9387
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.2420
Sex (Male vs. Female) [1]	0.8029
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.5405

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Physical

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.6323
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.0379
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.1626
Sex (Male vs. Female) [1]	0.8574
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.8294

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Social

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $> 90\%$) [1]	0.5589
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥ 30 kg) [2]	0.4499
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥ 10) [1]	0.3158
Sex (Male vs. Female) [1]	0.5233
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.6845

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.1089
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.1286
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.0168
Sex (Male vs. Female) [1]	0.7046
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.5133

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	79.29 (13.03)	83.68 (14.64)
	Median	83.33	87.50
	Min, max	50.00, 100.00	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	80.79 (10.42)	90.63 (13.76)
	Median	81.25	94.79
	Min, max	58.33, 93.75	43.75, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	1.49 (12.52)	6.94 (16.11)
	Median	0.00	7.29
	Min, max	-20.83, 37.50	-31.25, 43.75
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	77.53 (13.90)	88.77 (16.78)
	Median	75.00	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	41.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	-1.77 (14.25)	4.35 (17.20)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 41.67	-33.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	79.29 (14.90)	91.32 (12.40)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (15.73)	7.64 (15.33)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-58.33, 41.67	-25.00, 41.67
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	81.57 (12.63)	93.12 (15.82)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	41.67, 100.00	25.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	2.27 (13.38)	8.70 (19.54)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-16.67, 33.33	-50.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	84.95 (10.19)	91.30 (16.94)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	58.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	6.45 (15.32)	6.88 (19.57)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-16.67, 41.67	-41.67, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	86.61 (14.58)	87.04 (9.22)
	Median	91.67	83.33
	Min, max	50.00, 100.00	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	85.34 (13.01)	92.63 (7.04)
	Median	89.58	94.79
	Min, max	45.83, 100.00	72.92, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-1.26 (12.24)	5.59 (9.84)
	Median	-2.08	6.25
	Min, max	-25.00, 29.17	-12.50, 27.08
Week 4	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	84.23 (15.44)	92.38 (9.77)
	Median	91.67	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	-2.38 (15.36)	5.48 (11.24)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-33.33, 33.33	-25.00, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	86.61 (11.86)	89.35 (9.68)
	Median	91.67	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (12.21)	2.31 (11.02)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-25.00, 33.33	-25.00, 25.00
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	86.01 (16.83)	94.68 (8.01)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-0.60 (14.69)	7.64 (11.16)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-41.67, 33.33	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	84.52 (16.93)	94.29 (8.28)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	25.00, 100.00	75.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	-2.08 (16.45)	7.14 (11.81)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-41.67, 33.33	-8.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	83.99 (14.29)	85.47 (13.07)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	50.00, 100.00	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	81.18 (12.81)	92.88 (10.77)
	Median	81.25	95.83
	Min, max	45.83, 100.00	43.75, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-2.81 (10.78)	7.41 (13.81)
	Median	-3.13	8.33
	Min, max	-25.00, 22.92	-31.25, 43.75
Week 4	n (%)	38 (100.00)	38 (97.44)
	Mean (SD)	78.95 (15.71)	91.67 (14.10)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	50.00, 100.00	41.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	38 (97.44)
	Mean (SD)	-5.04 (12.93)	6.36 (15.06)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-33.33, 16.67	-33.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	81.36 (15.91)	92.31 (9.44)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-2.63 (14.38)	6.84 (12.95)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-58.33, 33.33	-16.67, 41.67
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	80.92 (16.08)	93.80 (13.48)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	25.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-3.07 (13.48)	8.33 (16.88)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-41.67, 25.00	-50.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	83.56 (15.62)	93.86 (12.51)
	Median	87.50	100.00
	Min, max	25.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	0.00 (15.81)	8.33 (15.74)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-41.67, 33.33	-41.67, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	80.43 (13.90)	86.11 (8.87)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	50.00, 100.00	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	85.69 (9.51)	89.88 (9.02)
	Median	87.50	93.75
	Min, max	56.25, 100.00	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	5.25 (13.40)	3.77 (9.87)
	Median	2.08	4.17
	Min, max	-16.67, 37.50	-16.67, 27.08
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	83.33 (13.30)	89.58 (10.77)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	2.90 (16.21)	2.50 (10.85)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-25.00, 41.67	-25.00, 16.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	84.78 (9.94)	86.11 (12.17)
	Median	91.67	91.67
	Min, max	58.33, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	4.35 (12.78)	0.00 (12.36)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-16.67, 41.67	-25.00, 25.00
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	88.04 (11.19)	94.58 (6.77)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	58.33, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	7.61 (12.29)	7.50 (10.08)
	Median	8.33	8.33
	Min, max	-8.33, 33.33	-8.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	86.59 (9.97)	91.67 (12.39)
	Median	91.67	95.83
	Min, max	58.33, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	6.16 (16.71)	4.58 (14.17)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-25.00, 41.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	88.57 (12.80)	86.76 (11.07)
	Median	91.67	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	85.24 (12.30)	92.69 (10.42)
	Median	89.58	95.83
	Min, max	45.83, 100.00	43.75, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-3.33 (9.98)	5.92 (12.81)
	Median	-2.08	5.21
	Min, max	-25.00, 22.92	-31.25, 43.75
Week 4	n (%)	35 (100.00)	33 (97.06)
	Mean (SD)	83.81 (14.71)	92.42 (11.67)
	Median	91.67	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	41.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	33 (97.06)
	Mean (SD)	-4.76 (12.17)	5.81 (13.90)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-33.33, 25.00	-33.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	84.76 (15.72)	91.42 (7.81)
	Median	91.67	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	75.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-3.81 (14.05)	4.66 (11.08)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-58.33, 33.33	-16.67, 41.67
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	86.43 (12.96)	92.89 (14.53)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	50.00, 100.00	25.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-2.14 (10.17)	6.13 (15.80)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-25.00, 16.67	-50.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	85.78 (15.29)	94.19 (12.58)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	25.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	-2.70 (14.47)	7.32 (14.99)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-41.67, 33.33	-41.67, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	74.68 (11.90)	84.29 (12.54)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	50.00, 100.00	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	79.70 (10.50)	90.71 (10.02)
	Median	80.21	92.71
	Min, max	58.33, 95.83	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	5.02 (13.78)	6.41 (12.60)
	Median	4.17	7.29
	Min, max	-19.44, 37.50	-16.67, 41.67
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	76.28 (14.28)	89.00 (14.58)
	Median	79.17	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	41.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	1.60 (17.00)	4.00 (13.84)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 41.67	-25.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	79.81 (10.85)	88.46 (13.76)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	58.33, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	5.13 (12.71)	4.17 (15.50)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-16.67, 41.67	-25.00, 41.67
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	79.81 (16.36)	95.67 (5.44)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	5.13 (17.17)	10.67 (13.29)
	Median	8.33	8.33
	Min, max	-41.67, 33.33	-8.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	83.33 (11.28)	91.67 (12.27)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	58.33, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	9.33 (16.37)	6.67 (15.77)
	Median	8.33	8.33
	Min, max	-16.67, 41.67	-33.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	82.69 (11.77)	82.67 (13.59)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	58.33, 100.00	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	80.85 (11.40)	91.08 (12.17)
	Median	81.25	93.75
	Min, max	56.25, 93.75	43.75, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.84 (9.83)	8.42 (15.00)
	Median	-2.08	10.42
	Min, max	-20.83, 22.92	-31.25, 43.75
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	77.88 (13.53)	88.00 (16.15)
	Median	79.17	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	41.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-4.81 (12.95)	5.33 (15.57)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-33.33, 25.00	-33.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	80.13 (16.00)	89.67 (9.71)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-2.56 (14.10)	7.00 (13.96)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-58.33, 16.67	-16.67, 41.67
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	82.05 (14.08)	93.67 (15.27)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	41.67, 100.00	25.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-0.64 (10.25)	11.00 (18.75)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-16.67, 16.67	-50.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	83.00 (12.14)	93.00 (13.96)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	58.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	0.67 (13.59)	10.33 (17.39)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-25.00, 33.33	-41.67, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	82.62 (15.83)	87.86 (9.76)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	84.38 (12.03)	92.36 (8.70)
	Median	87.50	95.83
	Min, max	45.83, 100.00	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	1.77 (13.90)	4.50 (10.51)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-25.00, 37.50	-16.67, 41.67
Week 4	n (%)	35 (100.00)	33 (94.29)
	Mean (SD)	82.62 (15.70)	93.18 (9.65)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	50.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	33 (94.29)
	Mean (SD)	0.00 (15.66)	4.80 (12.51)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 41.67	-25.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	84.52 (12.15)	90.48 (11.64)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	1.90 (14.02)	2.62 (12.26)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-25.00, 41.67	-25.00, 41.67
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	84.76 (15.32)	94.36 (8.13)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	2.14 (16.21)	5.88 (10.96)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-41.67, 33.33	-16.67, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	86.03 (14.75)	93.18 (11.31)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	25.00, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	3.68 (18.14)	4.55 (13.03)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 41.67	-33.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	82.65 (14.52)	85.85 (13.05)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	83.40 (11.16)	93.64 (6.98)
	Median	85.42	95.83
	Min, max	56.25, 100.00	68.75, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	0.75 (12.43)	7.78 (12.19)
	Median	-2.08	6.25
	Min, max	-25.00, 37.50	-10.42, 43.75
Week 4	n (%)	49 (100.00)	41 (95.35)
	Mean (SD)	80.61 (14.96)	92.89 (10.79)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	41.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	41 (95.35)
	Mean (SD)	-2.04 (14.98)	6.71 (13.21)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-33.33, 41.67	-25.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	84.01 (11.52)	91.47 (10.20)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	58.33, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	1.36 (12.65)	5.62 (13.70)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-25.00, 41.67	-25.00, 41.67
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	84.01 (15.10)	96.23 (6.69)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	1.36 (14.67)	9.92 (13.92)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-41.67, 33.33	-16.67, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	85.11 (12.03)	95.53 (7.00)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	58.33, 100.00	75.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	2.84 (15.76)	9.15 (14.04)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-33.33, 41.67	-8.33, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.64 (13.04)	85.29 (7.53)
	Median	87.50	83.33
	Min, max	58.33, 100.00	75.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	80.73 (14.49)	87.25 (15.02)
	Median	85.42	89.58
	Min, max	45.83, 93.75	43.75, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-1.91 (12.39)	1.96 (13.06)
	Median	-1.04	6.25
	Min, max	-20.83, 22.92	-31.25, 22.92
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (15.21)	86.27 (16.65)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	58.33, 100.00	41.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.08 (13.82)	0.98 (14.70)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-33.33, 25.00	-33.33, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.08 (21.06)	86.76 (11.81)
	Median	87.50	83.33
	Min, max	25.00, 91.67	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-5.56 (18.58)	1.47 (11.12)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-58.33, 16.67	-25.00, 16.67
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	81.94 (13.69)	88.73 (18.15)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	25.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-0.69 (10.93)	3.43 (16.42)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-16.67, 16.67	-50.00, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (19.46)	87.25 (19.35)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	25.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.69 (18.96)	1.96 (17.06)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-41.67, 33.33	-41.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	79.46 (23.26)	77.31 (23.74)
	Median	88.89	83.33
	Min, max	11.11, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	83.95 (17.37)	91.09 (10.33)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	41.67, 100.00	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	4.49 (16.00)	13.77 (23.16)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-29.63, 41.67	-13.89, 88.89
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	86.53 (18.99)	89.86 (14.57)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	7.07 (19.41)	13.04 (24.54)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-44.44, 55.56	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	82.49 (20.98)	91.67 (9.97)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	3.03 (17.41)	14.35 (24.40)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-44.44, 33.33	-22.22, 88.89
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	86.53 (17.29)	89.86 (14.95)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	7.07 (18.80)	13.04 (24.77)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	80.29 (24.46)	93.24 (10.45)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	0.72 (20.87)	16.43 (24.13)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	90.08 (14.61)	89.51 (17.41)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	93.85 (9.02)	94.75 (8.42)
	Median	97.22	97.22
	Min, max	61.11, 100.00	61.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	3.77 (11.55)	5.25 (16.60)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-11.11, 44.44	-8.33, 66.67
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	93.25 (12.95)	94.75 (9.00)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	3.17 (15.08)	5.25 (18.49)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	96.03 (6.91)	94.44 (11.42)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	77.78, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	5.95 (11.51)	4.94 (18.29)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	92.46 (16.58)	95.06 (12.86)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	2.38 (17.73)	5.56 (17.52)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-55.56, 55.56	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	93.65 (11.08)	94.60 (10.90)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	55.56, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	3.57 (12.12)	4.44 (17.71)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (21.73)	80.63 (23.46)
	Median	94.44	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	89.06 (13.99)	92.81 (10.33)
	Median	94.44	97.22
	Min, max	41.67, 100.00	61.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	5.73 (16.40)	12.18 (22.86)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-29.63, 44.44	-13.89, 88.89
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	89.18 (17.99)	93.45 (12.41)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	5.85 (21.57)	12.82 (23.30)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	88.60 (17.80)	92.31 (12.00)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	5.26 (17.08)	11.68 (25.36)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-33.33, 88.89
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	91.23 (14.88)	92.02 (15.28)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	7.89 (19.32)	11.40 (23.57)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	87.65 (19.11)	93.27 (11.12)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	4.01 (19.00)	12.28 (24.07)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	85.99 (18.11)	92.06 (12.24)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	87.56 (16.60)	94.18 (7.24)
	Median	91.67	97.22
	Min, max	41.67, 100.00	72.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	1.57 (8.53)	2.12 (9.46)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-11.11, 25.00	-8.33, 30.56
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	90.34 (14.72)	91.67 (10.12)
	Median	100.00	94.44
	Min, max	44.44, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	4.35 (7.29)	-0.56 (12.73)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (17.08)	95.24 (8.29)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	2.90 (10.71)	3.17 (7.97)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22	0.00, 33.33
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	85.99 (20.16)	95.00 (10.49)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	0.00 (15.71)	2.78 (12.42)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-55.56, 33.33	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	85.02 (22.38)	95.56 (9.81)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	-0.97 (13.78)	3.33 (12.54)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	87.62 (20.66)	86.93 (20.56)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	91.11 (13.79)	94.44 (8.94)
	Median	97.22	97.22
	Min, max	41.67, 100.00	61.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	3.49 (13.38)	7.52 (18.78)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-19.44, 44.44	-13.89, 66.67
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	91.75 (14.35)	94.77 (9.95)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	4.13 (15.73)	7.84 (18.05)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56	-11.11, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	92.38 (16.34)	94.12 (11.36)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	4.76 (14.33)	7.19 (21.52)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	90.79 (17.57)	94.44 (12.90)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	3.17 (19.54)	7.52 (20.05)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-55.56, 55.56	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	89.22 (19.82)	94.28 (10.44)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	0.98 (16.27)	6.73 (19.83)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	79.91 (19.38)	81.62 (21.30)
	Median	83.33	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	84.97 (15.89)	91.77 (9.77)
	Median	90.28	95.83
	Min, max	41.67, 100.00	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	5.06 (15.07)	10.15 (21.24)
	Median	2.78	0.00
	Min, max	-29.63, 41.67	-8.33, 88.89
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	86.75 (19.38)	90.22 (13.35)
	Median	100.00	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	6.84 (19.90)	8.89 (25.26)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-33.33, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	83.76 (17.84)	92.31 (10.31)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	3.85 (16.01)	10.68 (21.19)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-11.11, 88.89
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	87.18 (16.54)	91.11 (15.04)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	7.26 (16.61)	9.78 (22.06)
	Median	5.56	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	83.11 (20.82)	93.78 (11.15)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	3.56 (18.63)	12.44 (22.75)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	86.32 (18.14)	84.44 (23.35)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	89.32 (13.14)	93.78 (10.12)
	Median	93.06	97.22
	Min, max	50.00, 100.00	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	2.99 (14.07)	9.33 (21.17)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-19.44, 41.67	-8.33, 88.89
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	93.59 (11.83)	91.11 (15.04)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	55.56, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	7.26 (18.58)	6.67 (23.79)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56	-33.33, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	87.61 (17.59)	95.11 (9.12)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	1.28 (16.13)	10.67 (21.39)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-22.22, 88.89
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	89.32 (14.90)	93.78 (13.64)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	55.56, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	2.99 (15.25)	9.33 (20.95)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-11.11, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	86.22 (20.36)	95.11 (9.67)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-0.89 (17.54)	10.67 (22.56)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	82.86 (21.95)	84.76 (19.26)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	87.88 (16.26)	92.94 (8.84)
	Median	94.44	94.44
	Min, max	41.67, 100.00	61.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	5.03 (14.13)	8.17 (18.98)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-29.63, 44.44	-13.89, 66.67
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	86.67 (19.21)	94.12 (8.31)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	3.81 (16.82)	9.48 (19.37)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	89.52 (17.45)	92.06 (11.92)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	6.67 (13.79)	7.30 (21.38)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	89.21 (18.76)	92.48 (14.14)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	6.35 (20.40)	7.84 (20.93)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-55.56, 55.56	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	86.93 (20.56)	93.27 (11.43)
	Median	94.44	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	4.25 (16.87)	8.08 (20.27)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	84.35 (20.90)	84.75 (22.09)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	89.13 (15.10)	94.64 (8.92)
	Median	94.44	97.22
	Min, max	41.67, 100.00	61.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	4.78 (13.52)	9.88 (20.65)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-29.63, 44.44	-13.89, 88.89
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	89.80 (16.80)	93.65 (12.31)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	5.44 (17.88)	8.99 (22.52)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-33.33, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (18.14)	94.06 (10.94)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	4.54 (13.78)	9.30 (22.48)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 88.89
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	90.25 (16.45)	94.71 (12.81)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	5.90 (18.02)	10.05 (21.65)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-55.56, 55.56	-33.33, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	87.94 (19.91)	96.48 (9.11)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	3.31 (15.35)	11.38 (21.01)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	84.26 (18.63)	84.31 (18.03)
	Median	94.44	88.89
	Min, max	55.56, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.88 (14.43)	89.87 (9.72)
	Median	91.67	91.67
	Min, max	58.33, 100.00	72.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	1.62 (16.30)	5.56 (17.49)
	Median	-1.39	2.78
	Min, max	-19.44, 41.67	-8.33, 66.67
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (17.08)	90.85 (9.81)
	Median	100.00	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	4.63 (16.72)	6.54 (18.03)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-11.11, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	87.96 (14.57)	91.50 (10.78)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	55.56, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	3.70 (19.73)	7.19 (18.40)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-11.11, 66.67
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.19 (19.73)	88.89 (15.71)
	Median	94.44	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.93 (19.80)	4.58 (18.45)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	81.48 (21.88)	88.24 (12.09)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.78 (23.27)	3.92 (21.13)
	Median	-5.56	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (25.00)	83.33 (24.08)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	69.36 (21.32)	89.24 (9.67)
	Median	75.00	91.67
	Min, max	8.33, 100.00	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	2.69 (21.99)	5.90 (21.06)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 44.44	-16.67, 41.67
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	69.70 (25.50)	86.96 (16.63)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	3.03 (21.02)	2.90 (24.44)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (25.00)	88.89 (16.05)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (27.64)	5.56 (21.23)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33	-33.33, 33.33
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	71.72 (23.75)	92.75 (14.06)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	5.05 (26.51)	8.70 (27.00)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	69.89 (30.25)	86.96 (16.63)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	1.08 (30.41)	2.90 (24.44)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	84.52 (24.82)	75.00 (21.64)
	Median	100.00	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	77.38 (23.34)	82.95 (15.33)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-7.14 (20.63)	7.95 (17.62)
	Median	-8.33	0.00
	Min, max	-41.67, 66.67	-25.00, 50.00
Week 4	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	78.57 (26.00)	84.76 (18.69)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	-5.95 (24.09)	8.57 (16.85)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	76.19 (25.43)	81.90 (18.69)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	-8.33 (21.52)	6.67 (26.57)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	78.57 (32.98)	84.26 (18.66)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-5.95 (31.50)	9.26 (21.98)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 66.67	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	76.19 (28.48)	80.95 (21.82)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	-8.33 (26.64)	5.71 (18.94)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	74.56 (22.51)	79.49 (22.45)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	71.64 (22.65)	86.18 (12.32)
	Median	75.00	88.89
	Min, max	8.33, 100.00	55.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-2.92 (18.96)	6.70 (18.59)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 44.44	-16.67, 50.00
Week 4	n (%)	38 (100.00)	38 (97.44)
	Mean (SD)	73.68 (25.89)	86.84 (16.51)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	38 (97.44)
	Mean (SD)	-0.88 (22.58)	6.14 (21.72)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	38 (97.44)
	Mean (SD)	67.54 (25.10)	84.21 (18.56)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	38 (97.44)
	Mean (SD)	-7.02 (20.73)	4.39 (22.15)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	74.56 (28.41)	88.89 (15.92)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (24.51)	9.40 (25.30)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	71.30 (31.02)	85.09 (18.50)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	-5.56 (29.28)	5.26 (19.80)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	75.36 (32.13)	76.19 (23.90)
	Median	100.00	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	75.36 (22.40)	84.13 (16.01)
	Median	75.00	91.67
	Min, max	0.00, 100.00	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (26.11)	7.94 (19.98)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 66.67	-25.00, 41.67
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	73.91 (26.51)	83.33 (20.23)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	-1.45 (23.52)	6.67 (17.44)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	76.81 (25.49)	85.71 (16.90)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	1.45 (30.94)	9.52 (28.17)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	75.36 (28.81)	85.00 (20.16)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	0.00 (36.24)	8.33 (21.29)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 66.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	75.36 (27.00)	80.00 (22.69)
	Median	66.67	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	0.00 (28.43)	3.33 (23.94)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	76.19 (25.01)	77.45 (22.80)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	75.79 (22.08)	83.42 (12.86)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	55.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-0.40 (22.30)	5.96 (18.11)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 66.67	-16.67, 50.00
Week 4	n (%)	35 (100.00)	33 (97.06)
	Mean (SD)	78.10 (25.49)	83.84 (16.92)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	33 (97.06)
	Mean (SD)	1.90 (24.18)	5.05 (20.62)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	33 (97.06)
	Mean (SD)	73.33 (25.31)	81.82 (18.80)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	33 (97.06)
	Mean (SD)	-2.86 (23.39)	4.04 (24.66)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	78.10 (30.19)	88.24 (16.17)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	1.90 (32.28)	10.78 (22.80)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 66.67	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	73.53 (28.16)	79.80 (20.31)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	-3.92 (28.15)	2.02 (20.31)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	73.08 (28.31)	79.49 (23.24)
	Median	66.67	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	69.34 (22.82)	88.14 (14.37)
	Median	70.83	91.67
	Min, max	8.33, 100.00	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	-3.74 (21.31)	8.65 (20.20)
	Median	-4.17	0.00
	Min, max	-41.67, 33.33	-25.00, 41.67
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	67.95 (25.79)	88.00 (18.95)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	-5.13 (20.42)	8.00 (19.91)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	67.95 (25.79)	88.46 (16.17)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	-5.13 (27.80)	8.97 (24.14)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	70.51 (25.52)	86.67 (19.25)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	-2.56 (24.81)	6.67 (25.46)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	72.00 (31.45)	88.00 (18.95)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	-2.67 (30.31)	8.00 (22.11)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	73.08 (24.98)	78.67 (23.33)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	71.26 (24.99)	85.00 (13.39)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.82 (21.23)	6.33 (18.05)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 44.44	-16.67, 41.67
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	70.51 (25.52)	86.67 (16.67)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-2.56 (20.92)	8.00 (17.43)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	24 (96.00)
	Mean (SD)	69.23 (28.16)	81.94 (19.61)
	Median	66.67	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	24 (96.00)
	Mean (SD)	-3.85 (23.71)	2.78 (23.91)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	75.64 (29.15)	89.33 (15.87)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	2.56 (26.54)	10.67 (24.94)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	69.33 (33.22)	81.33 (19.44)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-5.33 (29.94)	2.67 (19.05)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	76.19 (27.50)	78.10 (22.78)
	Median	100.00	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	74.37 (20.62)	85.79 (13.97)
	Median	75.00	91.67
	Min, max	8.33, 100.00	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	-1.83 (22.47)	7.70 (19.77)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 66.67	-25.00, 50.00
Week 4	n (%)	35 (100.00)	33 (94.29)
	Mean (SD)	76.19 (26.29)	84.85 (18.80)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	33 (94.29)
	Mean (SD)	0.00 (24.25)	5.05 (22.24)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	72.38 (23.55)	86.67 (16.57)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	-3.81 (26.53)	8.57 (24.71)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	74.29 (28.11)	86.27 (18.56)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	-1.90 (31.25)	7.84 (23.30)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 66.67	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	75.49 (26.35)	84.85 (20.57)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	-1.96 (28.36)	6.06 (22.75)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	74.83 (27.66)	80.62 (22.10)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	71.20 (23.52)	87.86 (12.79)
	Median	75.00	91.67
	Min, max	0.00, 100.00	55.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	-3.63 (22.85)	7.24 (19.83)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 66.67	-25.00, 50.00
Week 4	n (%)	49 (100.00)	41 (95.35)
	Mean (SD)	73.47 (26.33)	86.18 (16.63)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	41 (95.35)
	Mean (SD)	-1.36 (23.53)	4.07 (21.34)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	68.71 (26.71)	87.30 (17.96)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	-6.12 (26.06)	6.35 (22.38)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	73.47 (29.64)	91.27 (14.83)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	-1.36 (31.15)	10.32 (26.02)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 66.67	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	69.50 (30.95)	86.18 (18.22)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	-7.09 (29.44)	4.88 (20.50)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (20.72)	72.55 (24.25)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (16.02)	79.41 (14.17)
	Median	79.17	75.00
	Min, max	50.00, 100.00	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	5.56 (15.21)	6.86 (16.99)
	Median	8.33	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33	-25.00, 41.67
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (25.13)	84.31 (20.81)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (20.10)	11.76 (16.42)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	0.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (17.16)	78.43 (16.42)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	66.67, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	5.56 (19.25)	5.88 (29.43)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (22.29)	78.43 (20.21)
	Median	83.33	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	5.56 (19.25)	5.88 (17.62)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	86.11 (17.16)	76.47 (22.87)
	Median	100.00	66.67
	Min, max	66.67, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	11.11 (21.71)	3.92 (23.22)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	75.08 (26.94)	85.65 (16.21)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	77.92 (20.58)	93.40 (7.27)
	Median	86.11	97.22
	Min, max	33.33, 100.00	77.78, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	2.83 (17.57)	7.75 (12.18)
	Median	2.78	8.33
	Min, max	-22.22, 44.44	-8.33, 33.33
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	77.78 (21.87)	94.69 (9.40)
	Median	77.78	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	2.69 (20.61)	9.66 (14.33)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	75.42 (25.57)	93.52 (10.32)
	Median	77.78	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	0.34 (22.13)	7.87 (12.03)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-11.11, 33.33
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	80.13 (19.79)	91.30 (11.09)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	5.05 (20.99)	6.28 (13.74)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 77.78	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	77.78 (25.01)	93.24 (11.48)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	2.87 (18.14)	8.21 (17.48)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	84.92 (16.62)	79.01 (26.66)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	87.20 (13.76)	86.91 (22.17)
	Median	93.06	94.44
	Min, max	55.56, 100.00	0.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	2.28 (12.35)	7.90 (21.07)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 25.00	-27.78, 75.00
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	90.87 (13.20)	86.73 (22.97)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	55.56, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	5.95 (15.27)	7.72 (21.22)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-22.22, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	85.32 (17.90)	85.80 (22.63)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	0.40 (16.14)	6.79 (21.62)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-22.22, 66.67
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	84.13 (22.72)	86.11 (23.51)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-0.79 (23.02)	7.10 (22.87)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-88.89, 33.33	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	88.49 (16.70)	88.89 (25.28)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	3.57 (10.93)	10.16 (24.46)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22	-44.44, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	76.61 (23.50)	77.78 (23.36)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	80.09 (19.34)	88.41 (19.12)
	Median	86.11	94.44
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	3.48 (16.33)	10.64 (20.70)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-19.44, 44.44	-27.78, 75.00
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	81.29 (20.68)	89.46 (19.57)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	4.68 (18.92)	11.68 (21.32)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67	-22.22, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	76.90 (23.73)	87.18 (21.26)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	0.29 (21.69)	9.40 (20.48)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-22.22, 66.67
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	81.87 (20.89)	87.46 (20.26)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	5.26 (21.42)	9.69 (22.54)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 77.78	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	79.94 (23.73)	89.47 (21.76)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	3.40 (16.33)	11.99 (24.29)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 33.33	-44.44, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	84.54 (22.16)	88.89 (21.37)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	85.63 (16.08)	91.53 (15.82)
	Median	91.67	97.22
	Min, max	47.22, 100.00	47.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	1.09 (13.58)	2.65 (9.48)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 36.11	-8.33, 27.78
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	87.92 (16.72)	90.56 (18.83)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	3.38 (17.55)	2.22 (9.94)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-22.22, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	85.02 (20.54)	92.06 (13.67)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	0.48 (15.53)	3.17 (12.74)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 44.44
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	82.13 (21.90)	89.44 (18.90)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	-2.42 (22.46)	1.11 (10.75)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-88.89, 33.33	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	87.44 (18.44)	92.78 (19.50)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	2.90 (13.07)	4.44 (15.46)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	80.95 (20.45)	83.99 (18.99)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	84.60 (17.62)	89.98 (18.02)
	Median	91.67	94.44
	Min, max	36.11, 100.00	0.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	3.65 (13.93)	5.99 (15.13)
	Median	0.00	1.39
	Min, max	-22.22, 44.44	-27.78, 33.33
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	87.62 (16.56)	90.52 (19.56)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	6.67 (16.44)	6.54 (17.33)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	81.59 (23.48)	88.56 (19.24)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	0.63 (18.66)	4.58 (16.21)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-22.22, 33.33
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	83.81 (22.44)	88.89 (19.34)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	2.86 (24.00)	4.90 (15.03)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-88.89, 77.78	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	84.97 (22.03)	91.92 (20.84)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	4.25 (12.24)	8.08 (19.70)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22	-44.44, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (26.67)	78.63 (27.74)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	78.92 (18.90)	88.89 (18.22)
	Median	83.33	97.22
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	1.14 (17.09)	10.26 (21.09)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 38.89	-11.11, 75.00
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	78.63 (21.98)	88.89 (18.98)
	Median	77.78	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	0.85 (20.35)	11.11 (20.54)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-11.11, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (22.00)	89.32 (18.98)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (20.85)	10.68 (20.48)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56	-22.22, 66.67
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	79.49 (19.29)	87.11 (20.46)
	Median	77.78	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	1.71 (19.29)	9.33 (24.78)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	80.00 (21.99)	88.89 (21.28)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	1.78 (18.34)	11.11 (24.64)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	78.21 (22.98)	79.56 (21.44)
	Median	83.33	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	80.02 (20.85)	91.00 (11.79)
	Median	86.11	97.22
	Min, max	36.11, 100.00	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	1.82 (14.80)	11.44 (15.12)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-22.22, 38.89	-8.33, 44.44
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	80.34 (22.29)	92.00 (13.80)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	2.14 (13.71)	12.44 (17.95)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 33.33	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	78.21 (26.94)	88.89 (13.61)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (20.37)	9.33 (17.77)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-22.22, 44.44
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	78.63 (21.30)	89.33 (16.51)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	0.43 (18.45)	9.78 (14.81)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	82.22 (20.29)	93.78 (11.15)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	4.44 (16.97)	14.22 (16.52)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 33.33	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	80.63 (23.55)	83.17 (24.46)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	83.78 (16.18)	88.44 (21.42)
	Median	91.67	97.22
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	3.15 (15.81)	5.26 (19.49)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-27.78, 75.00
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	86.35 (16.85)	88.24 (22.38)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	5.71 (21.11)	5.56 (19.00)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67	-22.22, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	81.27 (19.39)	88.89 (22.22)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	0.63 (19.04)	5.71 (18.74)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 66.67
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	84.44 (20.91)	87.25 (21.91)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	3.81 (24.39)	4.58 (22.58)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-88.89, 77.78	-33.33, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	83.33 (23.41)	88.22 (25.90)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	2.29 (13.62)	5.72 (24.71)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-44.44, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	80.50 (23.74)	81.14 (23.95)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	82.75 (17.62)	89.62 (18.68)
	Median	91.67	97.22
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	2.25 (15.78)	8.48 (19.76)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-27.78, 75.00
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	84.81 (18.93)	89.42 (20.38)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	4.31 (18.81)	8.73 (20.76)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67	-22.22, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	80.95 (20.91)	89.92 (18.59)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	0.45 (18.83)	8.79 (19.78)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56	-22.22, 66.67
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	82.54 (21.15)	89.15 (20.31)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	2.04 (23.86)	8.47 (22.06)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-88.89, 77.78	-33.33, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	82.51 (23.14)	89.16 (22.57)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	1.89 (15.77)	8.67 (23.37)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-44.44, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.93 (21.10)	83.01 (21.56)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	79.86 (21.29)	89.22 (16.55)
	Median	87.50	97.22
	Min, max	36.11, 100.00	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	3.94 (13.53)	6.21 (12.48)
	Median	2.78	2.78
	Min, max	-19.44, 36.11	-11.11, 33.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	79.63 (21.62)	90.85 (16.31)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	3.70 (16.64)	7.84 (12.89)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.93 (29.90)	86.27 (20.23)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (22.72)	3.27 (13.47)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44	-22.22, 33.33
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	79.63 (21.62)	85.62 (18.33)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	3.70 (11.92)	2.61 (11.47)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22	-11.11, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	84.26 (17.38)	94.12 (16.25)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	8.33 (10.73)	11.11 (18.00)
	Median	5.56	11.11
	Min, max	0.00, 33.33	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	75.13 (12.21)	78.30 (12.22)
	Median	75.00	79.17
	Min, max	50.00, 100.00	54.17, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	78.05 (13.10)	82.29 (7.63)
	Median	77.08	82.81
	Min, max	47.92, 97.92	69.79, 96.88
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	2.92 (10.52)	3.99 (14.72)
	Median	2.08	4.17
	Min, max	-16.67, 37.50	-30.21, 36.46
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	76.62 (13.99)	83.15 (8.38)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	45.83, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	1.50 (11.83)	5.25 (15.19)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-20.83, 41.67	-37.50, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	78.66 (14.57)	82.81 (8.97)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	54.17, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	3.54 (11.27)	4.51 (15.24)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-16.67, 29.17	-25.00, 37.50
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	77.65 (16.10)	82.43 (9.73)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	2.53 (13.50)	4.53 (17.13)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-16.67, 41.67	-25.00, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	79.70 (13.12)	80.62 (10.78)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	50.00, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	4.44 (12.26)	2.72 (15.87)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-25.00, 37.50	-37.50, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	78.64 (15.75)	77.89 (11.04)
	Median	83.33	79.17
	Min, max	33.33, 95.83	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	79.06 (15.33)	82.55 (9.48)
	Median	83.33	82.81
	Min, max	38.54, 98.96	67.71, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	0.42 (12.65)	4.66 (8.85)
	Median	0.52	4.17
	Min, max	-39.58, 21.88	-15.63, 32.29
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	79.17 (15.67)	82.06 (10.15)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	37.50, 100.00	54.17, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	0.53 (12.76)	4.17 (11.74)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-25.00, 20.83	-20.83, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	76.79 (17.36)	83.45 (10.75)
	Median	79.17	83.33
	Min, max	41.67, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-1.85 (14.03)	5.56 (9.45)
	Median	0.00	6.25
	Min, max	-33.33, 16.67	-8.33, 41.67
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	79.61 (18.30)	81.60 (12.38)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	0.98 (16.59)	3.70 (10.72)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-62.50, 25.00	-25.00, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	80.65 (14.92)	83.21 (12.56)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	37.50, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	2.02 (13.05)	5.00 (11.82)
	Median	4.17	8.33
	Min, max	-41.67, 29.17	-25.00, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	76.03 (12.32)	78.10 (12.12)
	Median	75.00	79.17
	Min, max	50.00, 100.00	54.17, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	78.33 (14.06)	82.77 (8.40)
	Median	77.08	83.33
	Min, max	47.92, 97.92	67.71, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	2.30 (11.52)	4.67 (13.30)
	Median	2.08	4.17
	Min, max	-18.75, 37.50	-30.21, 36.46
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	76.85 (15.13)	82.59 (9.36)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	45.83, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	0.81 (13.11)	4.49 (13.86)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-20.83, 41.67	-37.50, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	77.74 (16.28)	83.33 (9.56)
	Median	77.08	83.33
	Min, max	45.83, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	1.71 (12.91)	5.24 (13.97)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-25.00, 29.17	-25.00, 41.67
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	79.39 (16.58)	82.59 (9.70)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	3.35 (14.12)	4.49 (14.73)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-20.83, 41.67	-25.00, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	79.75 (13.26)	82.68 (12.12)
	Median	79.17	83.33
	Min, max	50.00, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	3.54 (12.29)	4.28 (15.54)
	Median	4.17	6.25
	Min, max	-25.00, 37.50	-37.50, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	77.90 (16.50)	77.98 (10.30)
	Median	75.00	75.00
	Min, max	33.33, 95.83	58.33, 95.83
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	78.80 (14.36)	81.85 (9.46)
	Median	84.38	82.29
	Min, max	38.54, 98.96	68.75, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	0.91 (11.71)	3.87 (7.08)
	Median	0.00	6.25
	Min, max	-39.58, 21.88	-10.42, 17.71
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	79.35 (14.18)	82.29 (9.83)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	37.50, 100.00	54.17, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	1.45 (10.71)	4.79 (11.73)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-25.00, 16.67	-20.83, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	77.90 (15.36)	82.94 (11.02)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	41.67, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (12.81)	4.96 (7.29)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-33.33, 16.67	-12.50, 20.83
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	77.17 (18.03)	80.63 (14.20)
	Median	79.17	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	-0.72 (16.07)	3.13 (10.80)
	Median	0.00	6.25
	Min, max	-62.50, 25.00	-25.00, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	80.80 (15.11)	81.25 (11.59)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	37.50, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	2.90 (13.32)	3.75 (8.65)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-41.67, 29.17	-16.67, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	78.03 (15.55)	79.29 (11.21)
	Median	80.95	83.33
	Min, max	33.33, 95.83	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	80.76 (14.80)	82.41 (8.36)
	Median	85.42	82.29
	Min, max	38.54, 98.96	67.71, 96.88
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	2.74 (13.83)	3.13 (11.72)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-39.58, 37.50	-30.21, 26.04
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	80.48 (15.02)	82.48 (8.06)
	Median	87.50	83.33
	Min, max	37.50, 100.00	62.50, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	2.45 (13.79)	3.19 (12.77)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-25.00, 41.67	-37.50, 29.17

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	79.40 (17.15)	83.21 (9.86)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	41.67, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	1.38 (14.78)	3.92 (11.87)
	Median	4.17	6.25
	Min, max	-33.33, 29.17	-25.00, 25.00
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	81.31 (17.69)	81.37 (10.32)
	Median	87.50	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	3.28 (17.80)	2.08 (14.04)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-62.50, 41.67	-25.00, 29.17

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	81.74 (14.72)	82.70 (12.85)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	37.50, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	3.62 (14.50)	3.03 (14.22)
	Median	4.17	8.33
	Min, max	-41.67, 37.50	-37.50, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (11.49)	76.44 (11.72)
	Median	75.00	75.00
	Min, max	50.00, 100.00	54.17, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	75.48 (12.62)	82.49 (9.34)
	Median	75.52	83.33
	Min, max	47.92, 97.92	67.71, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	0.48 (7.43)	6.05 (11.08)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-16.67, 14.58	-10.42, 36.46
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	74.18 (13.76)	82.50 (11.22)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	45.83, 100.00	54.17, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	-0.82 (9.51)	6.50 (13.51)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-20.83, 16.67	-20.83, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	75.64 (13.83)	83.17 (10.37)
	Median	72.92	83.33
	Min, max	54.17, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	0.64 (9.77)	6.73 (12.19)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-16.67, 25.00	-12.50, 41.67
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	74.84 (15.66)	82.67 (12.77)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	-0.16 (9.68)	6.67 (12.38)
	Median	2.08	4.17
	Min, max	-16.67, 16.67	-25.00, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	78.00 (12.64)	81.50 (10.63)
	Median	79.17	83.33
	Min, max	50.00, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	2.83 (9.68)	5.50 (12.60)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-25.00, 16.67	-16.67, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	72.28 (15.54)	76.50 (11.02)
	Median	75.00	75.00
	Min, max	33.33, 95.83	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	76.51 (15.56)	82.88 (9.72)
	Median	79.69	82.29
	Min, max	38.54, 98.96	67.71, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	4.23 (12.32)	6.38 (6.71)
	Median	3.65	7.29
	Min, max	-17.71, 37.50	-7.29, 21.88
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	75.16 (16.48)	83.33 (10.14)
	Median	77.08	83.33
	Min, max	37.50, 100.00	54.17, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	2.88 (12.57)	6.83 (8.91)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-20.83, 41.67	-20.83, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	75.64 (17.15)	83.00 (11.08)
	Median	77.08	83.33
	Min, max	41.67, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	3.37 (14.29)	6.50 (7.80)
	Median	6.25	8.33
	Min, max	-33.33, 29.17	-8.33, 25.00
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	76.92 (18.57)	83.00 (11.47)
	Median	79.17	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	4.65 (14.83)	6.50 (9.55)
	Median	4.17	8.33
	Min, max	-20.83, 41.67	-16.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	78.00 (15.33)	82.17 (12.00)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	37.50, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	5.83 (14.23)	5.67 (8.49)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-25.00, 37.50	-16.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	80.05 (11.78)	79.17 (11.74)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	58.33, 100.00	54.17, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	80.00 (12.85)	82.14 (8.06)
	Median	80.21	83.33
	Min, max	52.08, 97.92	67.71, 95.83
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	-0.06 (10.69)	2.98 (13.81)
	Median	-1.04	1.04
	Min, max	-39.58, 14.58	-30.21, 36.46
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	79.74 (13.16)	81.86 (8.99)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	45.83, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	-0.31 (11.87)	2.94 (15.37)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-25.00, 20.83	-37.50, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	79.40 (14.78)	83.33 (9.32)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	45.83, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	-0.65 (11.47)	4.17 (14.29)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-29.17, 25.00	-25.00, 41.67
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	79.76 (15.95)	81.13 (11.34)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	-0.29 (14.79)	2.21 (15.60)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-62.50, 16.67	-25.00, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	81.74 (12.73)	82.20 (11.93)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	54.17, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	1.42 (11.08)	2.90 (16.32)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-41.67, 16.67	-37.50, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	77.93 (13.13)	79.46 (12.04)
	Median	79.17	83.33
	Min, max	41.67, 100.00	54.17, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	79.33 (14.05)	84.28 (8.54)
	Median	82.29	83.33
	Min, max	38.54, 98.96	67.71, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	1.40 (11.64)	4.82 (12.10)
	Median	1.04	4.17
	Min, max	-39.58, 37.50	-30.21, 36.46
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	78.47 (14.87)	83.63 (8.55)
	Median	79.17	83.33
	Min, max	37.50, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	0.55 (12.47)	4.37 (13.52)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-25.00, 41.67	-37.50, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	79.00 (15.24)	85.66 (9.81)
	Median	83.33	87.50
	Min, max	41.67, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	1.07 (12.78)	6.20 (12.58)
	Median	4.17	8.33
	Min, max	-33.33, 29.17	-20.83, 41.67
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	79.51 (17.32)	84.62 (10.47)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	1.58 (15.50)	5.36 (13.19)
	Median	4.17	8.33
	Min, max	-62.50, 41.67	-25.00, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	80.67 (14.31)	83.33 (11.97)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	37.50, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	2.53 (12.42)	3.76 (14.19)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-41.67, 37.50	-37.50, 37.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	71.88 (16.58)	74.51 (9.07)
	Median	72.92	75.00
	Min, max	33.33, 95.83	58.33, 91.67
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.17 (14.18)	77.82 (7.54)
	Median	78.13	76.04
	Min, max	52.08, 91.67	67.71, 93.75
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	3.30 (11.37)	3.31 (9.85)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-18.75, 21.88	-20.83, 26.04
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (14.32)	79.66 (11.11)
	Median	81.25	83.33
	Min, max	50.00, 87.50	54.17, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	3.13 (11.11)	5.15 (12.28)
	Median	6.25	4.17
	Min, max	-20.83, 16.67	-20.83, 29.17

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	72.92 (17.81)	76.96 (7.67)
	Median	77.08	75.00
	Min, max	45.83, 95.83	66.67, 91.67
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	1.04 (13.43)	2.45 (10.21)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-25.00, 16.67	-25.00, 25.00
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	74.65 (15.84)	75.25 (10.87)
	Median	75.00	75.00
	Min, max	50.00, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (12.60)	0.74 (13.92)
	Median	4.17	4.17
	Min, max	-20.83, 25.00	-25.00, 29.17

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	78.13 (12.45)	79.41 (11.46)
	Median	81.25	83.33
	Min, max	62.50, 95.83	58.33, 95.83
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	6.25 (13.35)	4.90 (11.99)
	Median	4.17	8.33
	Min, max	-12.50, 29.17	-25.00, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	72.39 (26.48)	83.56 (11.98)
	Median	77.78	83.33
	Min, max	16.67, 100.00	61.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	76.39 (20.45)	89.58 (10.01)
	Median	80.56	93.06
	Min, max	16.67, 100.00	68.06, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	4.00 (15.09)	6.02 (12.92)
	Median	0.00	3.47
	Min, max	-26.39, 44.44	-20.83, 38.89
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	72.73 (23.17)	89.86 (12.15)
	Median	83.33	94.44
	Min, max	5.56, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	0.34 (14.69)	7.00 (14.33)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-27.78, 27.78	-27.78, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	76.36 (21.35)	89.58 (11.62)
	Median	77.78	94.44
	Min, max	22.22, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	3.97 (17.01)	6.02 (14.65)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-27.78, 33.33	-22.22, 38.89
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	77.95 (21.67)	89.61 (12.11)
	Median	77.78	94.44
	Min, max	22.22, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	5.56 (18.22)	6.76 (15.62)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-38.89, 61.11	-33.33, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	78.49 (22.98)	87.92 (12.83)
	Median	83.33	88.89
	Min, max	16.67, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	5.73 (19.48)	5.07 (14.69)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-27.78, 61.11	-22.22, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	90.08 (11.75)	87.90 (14.46)
	Median	94.44	88.89
	Min, max	55.56, 100.00	27.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	85.76 (14.35)	91.50 (9.86)
	Median	89.58	94.44
	Min, max	37.50, 100.00	54.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-4.32 (11.27)	3.60 (8.36)
	Median	-4.17	2.78
	Min, max	-27.78, 18.06	-18.06, 26.39
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	86.51 (14.69)	91.05 (11.90)
	Median	91.67	94.44
	Min, max	44.44, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-3.57 (9.35)	3.15 (10.12)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 16.67	-16.67, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	89.09 (16.18)	92.07 (11.40)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	38.89, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-0.99 (12.38)	4.17 (12.20)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-27.78, 22.22	-27.78, 33.33
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	80.36 (27.65)	91.05 (11.67)
	Median	88.89	97.22
	Min, max	0.00, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-9.72 (29.15)	3.15 (9.93)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 22.22	-22.22, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	87.10 (17.70)	91.59 (12.38)
	Median	94.44	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	-2.98 (12.24)	3.71 (10.04)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-27.78, 16.67	-16.67, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	79.53 (21.46)	84.19 (15.11)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	27.78, 100.00	27.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	78.87 (18.40)	91.27 (10.11)
	Median	81.25	94.44
	Min, max	16.67, 100.00	54.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-0.66 (12.55)	7.09 (10.23)
	Median	-2.36	4.17
	Min, max	-27.78, 27.78	-6.94, 38.89
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	76.90 (21.32)	89.89 (12.48)
	Median	83.33	94.44
	Min, max	5.56, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-2.63 (13.03)	5.70 (12.39)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-27.78, 27.78	-16.67, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	80.20 (19.55)	92.31 (10.56)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	0.67 (15.80)	8.12 (12.01)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-27.78, 33.33	-11.11, 38.89
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	79.09 (20.11)	92.31 (10.86)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-0.44 (16.36)	8.12 (11.10)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-38.89, 38.89	-11.11, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	79.32 (20.69)	90.35 (13.02)
	Median	83.33	94.44
	Min, max	16.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	-0.93 (15.46)	6.29 (12.06)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-27.78, 38.89	-11.11, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	82.13 (25.01)	89.84 (9.42)
	Median	94.44	88.89
	Min, max	16.67, 100.00	72.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	83.70 (18.35)	89.72 (9.60)
	Median	90.28	91.67
	Min, max	37.50, 100.00	68.06, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	1.57 (16.32)	-0.12 (9.16)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-25.00, 44.44	-20.83, 12.50
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	82.61 (19.77)	91.94 (10.89)
	Median	88.89	97.22
	Min, max	38.89, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	0.48 (11.83)	2.61 (11.14)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-22.22, 27.78	-27.78, 16.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	85.51 (20.84)	88.78 (12.92)
	Median	94.44	94.44
	Min, max	33.33, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	3.38 (14.19)	-1.06 (13.34)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-27.78, 22.22
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	78.99 (30.75)	86.94 (12.91)
	Median	94.44	86.11
	Min, max	0.00, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	-3.14 (35.09)	-2.39 (12.27)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 61.11	-33.33, 16.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	87.68 (20.72)	89.72 (11.99)
	Median	100.00	91.67
	Min, max	33.33, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	5.56 (18.58)	0.39 (11.16)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-27.78, 61.11	-22.22, 16.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	89.21 (15.12)	86.70 (14.85)
	Median	94.44	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	27.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	86.10 (14.24)	92.14 (9.34)
	Median	91.67	95.14
	Min, max	37.50, 100.00	54.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-3.11 (13.25)	5.44 (9.37)
	Median	-4.17	2.78
	Min, max	-27.78, 27.78	-9.72, 26.39
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	87.46 (13.83)	91.18 (12.69)
	Median	88.89	97.22
	Min, max	44.44, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-1.75 (10.15)	4.48 (11.71)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-22.22, 22.22	-16.67, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	87.30 (17.13)	92.91 (9.93)
	Median	100.00	97.22
	Min, max	38.89, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-1.90 (14.88)	6.21 (12.37)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-27.78, 33.33	-27.78, 33.33
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	82.38 (25.94)	91.99 (11.46)
	Median	94.44	97.22
	Min, max	0.00, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-6.83 (27.88)	5.29 (12.17)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-100.00, 38.89	-33.33, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	87.09 (16.79)	92.26 (11.70)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	-2.78 (14.30)	5.62 (9.57)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-27.78, 38.89	-11.11, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	68.80 (26.01)	85.47 (11.97)
	Median	72.22	83.33
	Min, max	16.67, 100.00	61.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	73.41 (20.96)	88.89 (10.44)
	Median	76.39	89.58
	Min, max	16.67, 100.00	68.06, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	4.61 (14.00)	3.42 (11.67)
	Median	0.69	2.08
	Min, max	-19.44, 44.44	-20.83, 38.89
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	67.74 (23.31)	89.78 (10.96)
	Median	69.44	94.44
	Min, max	5.56, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	-1.07 (15.48)	4.89 (12.56)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-27.78, 27.78	-27.78, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	75.34 (21.90)	88.68 (13.00)
	Median	80.56	94.44
	Min, max	22.22, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	6.54 (14.40)	3.21 (14.16)
	Median	5.56	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33	-22.22, 38.89
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	74.57 (21.90)	88.44 (12.10)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	5.77 (18.22)	3.56 (13.02)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 61.11	-22.22, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	76.44 (24.55)	87.33 (13.37)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	16.67, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	7.56 (18.56)	2.44 (14.62)
	Median	5.56	0.00
	Min, max	-22.22, 61.11	-22.22, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	83.97 (17.24)	84.89 (12.98)
	Median	91.67	83.33
	Min, max	50.00, 100.00	61.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	82.41 (15.55)	89.72 (10.07)
	Median	87.50	93.06
	Min, max	37.50, 100.00	68.06, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.57 (12.91)	4.83 (10.14)
	Median	-1.39	0.00
	Min, max	-26.39, 25.93	-18.06, 25.00
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	80.98 (17.72)	88.89 (11.68)
	Median	83.33	94.44
	Min, max	38.89, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-2.99 (12.30)	4.00 (10.46)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-27.78, 27.78	-16.67, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	86.32 (16.20)	90.00 (11.45)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	38.89, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	2.35 (16.79)	5.11 (13.22)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-27.78, 33.33	-27.78, 27.78
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	78.21 (24.74)	89.56 (11.93)
	Median	83.33	88.89
	Min, max	0.00, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-5.77 (24.82)	4.67 (11.53)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 27.78	-22.22, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	83.78 (20.15)	90.44 (12.58)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	33.33, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-0.89 (14.58)	5.56 (12.53)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-27.78, 27.78	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	77.94 (25.97)	87.08 (14.11)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	16.67, 100.00	27.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	79.42 (20.36)	91.45 (9.82)
	Median	83.33	94.44
	Min, max	16.67, 100.00	54.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	1.48 (14.80)	4.37 (10.70)
	Median	-1.39	2.78
	Min, max	-27.78, 44.44	-20.83, 38.89
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	77.62 (22.93)	91.83 (12.10)
	Median	83.33	97.22
	Min, max	5.56, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	-0.32 (12.85)	5.13 (13.11)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-22.22, 27.78	-27.78, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	79.14 (22.21)	91.84 (11.56)
	Median	83.33	94.44
	Min, max	22.22, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	1.21 (14.05)	4.76 (13.28)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-27.78, 33.33	-22.22, 38.89
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	79.68 (24.51)	91.18 (11.77)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	5.56, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	1.75 (24.76)	4.48 (13.27)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-94.44, 61.11	-33.33, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	81.70 (21.73)	89.90 (12.76)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	16.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	3.43 (18.40)	3.27 (11.68)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-27.78, 61.11	-22.22, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	79.48 (24.46)	87.16 (14.22)
	Median	94.44	88.89
	Min, max	16.67, 100.00	27.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	80.04 (19.15)	92.01 (9.44)
	Median	87.50	95.83
	Min, max	16.67, 100.00	54.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	0.57 (14.14)	4.85 (10.92)
	Median	-1.85	2.78
	Min, max	-25.00, 44.44	-20.83, 38.89
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	78.23 (21.30)	91.93 (11.78)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	5.56, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	-1.25 (12.64)	5.08 (12.41)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-27.78, 27.78	-27.78, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	81.13 (20.80)	92.58 (10.36)
	Median	86.67	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	1.66 (14.11)	5.43 (11.47)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-16.67, 38.89
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	78.23 (25.51)	91.14 (10.98)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	0.00, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	-1.25 (26.43)	4.29 (13.05)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 61.11	-33.33, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	82.74 (21.83)	91.60 (11.12)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	16.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	2.72 (16.70)	4.80 (12.74)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 61.11	-22.22, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	84.72 (13.22)	83.66 (11.86)
	Median	86.11	83.33
	Min, max	61.11, 100.00	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (15.29)	87.50 (10.51)
	Median	80.56	93.06
	Min, max	55.56, 100.00	68.06, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-1.39 (13.88)	3.84 (9.18)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-27.78, 18.06	-8.33, 22.22
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.41 (18.93)	87.25 (11.91)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	38.89, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.31 (12.86)	3.59 (11.10)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-22.22, 16.67	-16.67, 27.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	86.57 (16.66)	87.25 (13.43)
	Median	94.44	88.89
	Min, max	55.56, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	1.85 (19.58)	3.59 (17.00)
	Median	2.78	5.56
	Min, max	-27.78, 27.78	-27.78, 27.78
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.41 (19.94)	88.89 (13.75)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	50.00, 100.00	61.11, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.31 (17.96)	5.23 (11.19)
	Median	2.78	5.56
	Min, max	-38.89, 22.22	-11.11, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	81.94 (17.75)	86.60 (15.35)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	55.56, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.78 (17.65)	2.94 (10.23)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-27.78, 27.78	-16.67, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	63.76 (19.34)	62.10 (14.22)
	Median	61.90	61.90
	Min, max	19.05, 95.24	33.33, 85.71
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	61.52 (17.35)	66.64 (16.75)
	Median	55.95	64.88
	Min, max	34.52, 95.24	35.71, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	-2.24 (12.91)	4.54 (11.30)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-41.67, 25.00	-22.62, 24.40
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	64.07 (20.64)	68.22 (17.28)
	Median	61.90	66.67
	Min, max	28.57, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	0.31 (14.94)	5.28 (13.35)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-42.86, 28.57	-28.57, 23.81

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	60.13 (19.09)	63.39 (21.25)
	Median	57.14	61.90
	Min, max	33.33, 100.00	14.29, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	-3.63 (18.36)	1.29 (13.60)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-47.62, 52.38	-33.33, 28.57
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	60.27 (20.30)	65.01 (19.40)
	Median	61.90	61.90
	Min, max	28.57, 100.00	28.57, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	-3.48 (14.59)	2.07 (13.91)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-42.86, 19.05	-33.33, 23.81

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	62.40 (18.66)	73.17 (17.72)
	Median	61.90	71.43
	Min, max	28.57, 100.00	42.86, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	-1.47 (15.25)	10.23 (18.43)
	Median	2.38	9.52
	Min, max	-33.33, 28.57	-23.81, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	72.18 (14.24)	68.17 (16.20)
	Median	74.76	66.67
	Min, max	42.86, 100.00	33.33, 95.24
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	70.04 (12.13)	70.87 (14.90)
	Median	70.83	73.21
	Min, max	45.24, 96.43	36.90, 95.24
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-2.14 (14.90)	2.70 (12.86)
	Median	-1.79	2.98
	Min, max	-33.33, 25.00	-32.94, 33.33
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	72.28 (14.32)	70.61 (16.90)
	Median	73.81	71.43
	Min, max	38.10, 100.00	38.10, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	0.10 (16.21)	2.44 (16.50)
	Median	2.38	4.76
	Min, max	-42.86, 33.33	-47.62, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	70.55 (14.04)	68.90 (18.08)
	Median	69.05	71.43
	Min, max	52.38, 100.00	28.57, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-1.63 (17.37)	0.73 (14.77)
	Median	-4.76	0.00
	Min, max	-38.10, 38.10	-47.62, 38.10
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	65.99 (19.56)	73.33 (16.68)
	Median	69.05	76.19
	Min, max	14.29, 100.00	28.57, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-6.19 (21.52)	5.16 (15.67)
	Median	-5.71	4.76
	Min, max	-66.67, 28.57	-28.57, 42.86

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	71.34 (15.48)	71.17 (16.95)
	Median	71.43	76.19
	Min, max	38.10, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	-0.83 (17.21)	2.28 (14.89)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-47.62, 33.33	-23.81, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	67.02 (18.37)	65.00 (15.31)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	19.05, 95.24	33.33, 95.24
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	63.64 (15.20)	68.75 (15.72)
	Median	61.31	70.24
	Min, max	34.52, 95.24	35.71, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-3.38 (14.08)	3.75 (11.34)
	Median	-1.19	4.76
	Min, max	-41.67, 25.00	-22.62, 24.40
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	66.65 (18.63)	68.35 (16.69)
	Median	71.43	66.67
	Min, max	28.57, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-0.38 (17.06)	3.35 (12.54)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-42.86, 33.33	-28.57, 23.81

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	63.85 (17.36)	67.32 (20.05)
	Median	64.29	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	14.29, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-3.17 (18.94)	2.32 (12.76)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-47.62, 52.38	-33.33, 28.57
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	60.80 (19.35)	67.57 (18.82)
	Median	61.90	71.43
	Min, max	28.57, 100.00	28.57, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-6.22 (16.79)	2.57 (15.02)
	Median	-6.27	0.00
	Min, max	-42.86, 28.57	-33.33, 42.86

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	64.07 (18.12)	72.25 (17.55)
	Median	61.90	71.43
	Min, max	28.57, 95.24	42.86, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	-3.24 (17.05)	6.67 (18.27)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-47.62, 33.33	-23.81, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	68.61 (16.50)	67.12 (16.42)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	42.86, 100.00	33.33, 95.24
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	68.38 (16.30)	69.98 (15.93)
	Median	69.05	66.67
	Min, max	42.86, 96.43	36.90, 95.24
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	-0.23 (13.23)	2.86 (13.92)
	Median	0.00	3.57
	Min, max	-30.95, 25.00	-32.94, 33.33
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	69.81 (18.11)	72.26 (17.57)
	Median	71.43	76.19
	Min, max	38.10, 95.24	42.86, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	1.19 (12.49)	3.93 (19.98)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-28.57, 23.81	-47.62, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (18.29)	65.53 (18.62)
	Median	61.11	61.90
	Min, max	38.10, 100.00	28.57, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	-1.95 (16.08)	-1.59 (16.59)
	Median	-4.76	0.00
	Min, max	-38.10, 38.10	-47.62, 38.10
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	66.36 (21.01)	75.00 (15.90)
	Median	66.67	78.57
	Min, max	14.29, 100.00	42.86, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	-2.26 (19.97)	6.67 (14.85)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-66.67, 23.81	-23.81, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	70.68 (16.50)	71.41 (16.74)
	Median	71.43	76.19
	Min, max	42.86, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	2.07 (14.15)	3.08 (13.31)
	Median	4.76	2.38
	Min, max	-33.33, 23.81	-14.29, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	71.46 (14.30)	66.95 (15.77)
	Median	73.33	66.67
	Min, max	38.10, 94.44	33.33, 95.24
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	67.78 (14.30)	70.80 (14.10)
	Median	71.43	71.43
	Min, max	42.86, 96.43	35.71, 95.24
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-3.68 (14.60)	3.85 (12.76)
	Median	-2.38	4.17
	Min, max	-41.67, 25.00	-32.94, 33.33
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	70.41 (17.61)	71.71 (15.44)
	Median	71.43	73.81
	Min, max	38.10, 100.00	33.33, 95.24
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-1.05 (15.79)	4.76 (14.73)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-42.86, 23.81	-47.62, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	66.37 (16.06)	68.22 (19.29)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	14.29, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-5.09 (17.68)	1.27 (17.09)
	Median	-4.76	0.00
	Min, max	-47.62, 38.10	-47.62, 38.10
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	64.52 (20.21)	69.63 (16.54)
	Median	66.67	71.43
	Min, max	14.29, 100.00	28.57, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-6.94 (20.98)	2.68 (14.62)
	Median	-9.52	0.00
	Min, max	-66.67, 28.57	-28.57, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	70.34 (16.17)	74.27 (15.63)
	Median	71.43	77.78
	Min, max	38.10, 100.00	47.62, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	-1.54 (16.75)	6.59 (16.64)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-47.62, 33.33	-23.81, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	62.45 (20.35)	64.16 (15.54)
	Median	59.52	64.29
	Min, max	19.05, 100.00	33.33, 85.71
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	62.26 (17.09)	67.06 (17.57)
	Median	58.33	66.67
	Min, max	34.52, 95.24	36.90, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	-0.19 (12.49)	2.90 (11.63)
	Median	0.60	2.98
	Min, max	-23.81, 25.00	-22.62, 32.14
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	64.38 (19.08)	66.91 (18.77)
	Median	64.29	66.67
	Min, max	28.57, 100.00	38.10, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	1.92 (15.00)	1.90 (16.19)
	Median	1.19	2.22
	Min, max	-33.33, 33.33	-28.57, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	62.94 (19.68)	64.71 (19.79)
	Median	57.14	61.90
	Min, max	33.33, 100.00	28.57, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	0.49 (17.77)	0.54 (9.48)
	Median	1.59	0.00
	Min, max	-33.33, 52.38	-14.29, 23.81
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	60.71 (19.90)	70.70 (20.36)
	Median	57.14	76.19
	Min, max	28.57, 100.00	28.57, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	-1.74 (12.73)	5.69 (15.55)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-28.57, 14.29	-33.33, 42.86

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	61.62 (18.68)	68.91 (18.83)
	Median	57.14	66.67
	Min, max	28.57, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	-0.67 (15.42)	3.90 (16.99)
	Median	4.76	4.76
	Min, max	-33.33, 28.57	-23.81, 47.62

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	62.42 (18.57)	66.86 (16.12)
	Median	59.52	66.67
	Min, max	19.05, 95.24	33.33, 95.24
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	62.13 (14.16)	71.15 (15.52)
	Median	61.31	71.43
	Min, max	42.86, 83.33	36.90, 95.24
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-0.29 (11.87)	4.29 (12.90)
	Median	0.60	3.57
	Min, max	-23.81, 25.00	-22.62, 33.33
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	64.65 (19.27)	69.94 (16.66)
	Median	64.29	76.19
	Min, max	28.57, 100.00	38.10, 95.24
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	2.23 (13.45)	3.08 (16.17)
	Median	1.19	2.38
	Min, max	-33.33, 28.57	-28.57, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	60.62 (15.47)	71.65 (18.76)
	Median	57.14	76.19
	Min, max	33.33, 95.24	28.57, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.80 (19.90)	4.79 (13.74)
	Median	-2.38	0.00
	Min, max	-38.10, 52.38	-14.29, 38.10
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	60.75 (17.94)	70.67 (17.59)
	Median	64.29	71.43
	Min, max	28.57, 86.67	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.67 (13.53)	3.81 (15.61)
	Median	-6.27	4.76
	Min, max	-23.81, 23.81	-33.33, 42.86

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	62.90 (15.91)	72.34 (19.72)
	Median	61.90	71.43
	Min, max	28.57, 90.48	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	0.27 (13.73)	5.49 (18.33)
	Median	4.76	4.76
	Min, max	-28.57, 23.81	-23.81, 47.62

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	71.48 (15.96)	64.94 (15.41)
	Median	76.19	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 90.48
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	67.88 (16.46)	67.77 (15.85)
	Median	68.85	66.67
	Min, max	34.52, 96.43	35.71, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	-3.60 (14.99)	2.83 (11.82)
	Median	-1.19	2.38
	Min, max	-41.67, 21.43	-32.94, 32.14
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	70.20 (17.53)	69.49 (17.40)
	Median	71.43	69.05
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	-1.28 (16.74)	3.89 (14.86)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-42.86, 33.33	-47.62, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	68.10 (18.64)	63.16 (19.37)
	Median	66.67	61.90
	Min, max	33.33, 100.00	14.29, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	-3.39 (16.31)	-1.79 (14.08)
	Median	-4.76	0.00
	Min, max	-47.62, 23.81	-47.62, 23.81
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	64.49 (21.52)	69.66 (18.71)
	Median	66.67	71.83
	Min, max	14.29, 100.00	28.57, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	-6.99 (20.60)	4.07 (14.71)
	Median	-4.76	2.38
	Min, max	-66.67, 28.57	-23.81, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	69.40 (18.59)	71.67 (15.21)
	Median	71.43	71.43
	Min, max	28.57, 100.00	47.62, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	-2.23 (17.72)	5.39 (15.64)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-47.62, 33.33	-19.05, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	66.38 (18.35)	65.56 (15.68)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	19.05, 100.00	33.33, 95.24
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	63.58 (15.70)	68.34 (15.85)
	Median	61.90	66.67
	Min, max	34.52, 95.24	35.71, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	-2.80 (13.16)	2.78 (12.58)
	Median	-2.38	3.57
	Min, max	-41.67, 25.00	-32.94, 32.14
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	65.94 (17.99)	69.69 (17.18)
	Median	71.43	69.05
	Min, max	28.57, 100.00	38.10, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	-0.44 (14.17)	3.59 (16.34)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-42.86, 33.33	-47.62, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	63.33 (18.17)	65.36 (19.83)
	Median	57.14	61.90
	Min, max	33.33, 100.00	14.29, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	-3.05 (18.40)	-0.20 (14.21)
	Median	-4.76	0.00
	Min, max	-47.62, 52.38	-47.62, 28.57
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	60.40 (19.97)	69.95 (18.02)
	Median	61.90	71.43
	Min, max	14.29, 100.00	28.57, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	-5.98 (17.67)	3.85 (16.06)
	Median	-4.76	2.38
	Min, max	-66.67, 28.57	-33.33, 42.86

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	65.30 (17.82)	70.68 (17.75)
	Median	66.67	71.43
	Min, max	28.57, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	-1.27 (14.99)	4.01 (16.82)
	Median	0.00	4.76
	Min, max	-33.33, 33.33	-23.81, 47.62

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	72.71 (13.36)	66.20 (15.85)
	Median	74.76	66.67
	Min, max	47.62, 94.44	33.33, 95.24
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	72.99 (13.58)	71.30 (15.47)
	Median	72.32	73.81
	Min, max	52.38, 96.43	47.62, 95.24
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.28 (16.31)	5.10 (11.35)
	Median	2.92	2.38
	Min, max	-33.33, 17.86	-14.29, 33.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.60 (18.48)	69.65 (16.87)
	Median	78.57	76.19
	Min, max	42.86, 100.00	33.33, 85.71
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	2.88 (20.21)	3.45 (12.79)
	Median	7.14	4.76
	Min, max	-42.86, 23.81	-19.05, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	71.36 (14.02)	70.08 (18.48)
	Median	66.67	73.33
	Min, max	57.14, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-1.35 (15.71)	3.88 (14.17)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 19.05	-14.29, 38.10
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	73.10 (17.33)	70.41 (18.84)
	Median	71.43	72.22
	Min, max	42.86, 100.00	38.10, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.38 (19.19)	4.21 (12.27)
	Median	-0.95	4.76
	Min, max	-42.86, 23.81	-14.29, 28.57

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	71.92 (16.69)	75.06 (15.61)
	Median	72.38	76.19
	Min, max	38.10, 100.00	47.62, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-0.79 (20.52)	8.86 (16.37)
	Median	5.71	4.76
	Min, max	-47.62, 19.05	-14.29, 52.38

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	67.00 (19.34)	68.98 (18.82)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	75.79 (16.37)	73.50 (17.61)
	Median	77.78	75.00
	Min, max	44.44, 100.00	38.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	8.78 (15.84)	4.51 (16.68)
	Median	8.33	6.94
	Min, max	-36.11, 38.89	-41.67, 38.89
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	75.08 (19.25)	77.29 (18.19)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	8.08 (17.18)	8.21 (19.88)
	Median	11.11	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	76.43 (17.73)	73.61 (21.44)
	Median	77.78	72.22
	Min, max	44.44, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	9.43 (19.47)	4.63 (20.44)
	Median	11.11	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44	-55.56, 44.44
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	76.77 (18.91)	75.36 (19.81)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	9.76 (18.58)	6.28 (18.60)
	Median	11.11	11.11
	Min, max	-44.44, 44.44	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	75.63 (20.37)	70.05 (21.82)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	7.53 (19.11)	0.97 (19.51)
	Median	11.11	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-55.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	82.54 (18.25)	74.38 (18.56)
	Median	88.89	72.22
	Min, max	44.44, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	78.62 (20.36)	76.85 (18.71)
	Median	86.11	79.17
	Min, max	19.44, 100.00	30.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-3.92 (12.30)	2.47 (15.17)
	Median	-4.17	0.00
	Min, max	-41.67, 19.44	-19.44, 36.11
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (21.94)	79.01 (20.54)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-1.98 (16.02)	4.63 (15.11)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	77.58 (21.73)	76.85 (20.47)
	Median	80.56	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-4.96 (13.97)	2.47 (20.25)
	Median	-2.78	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22	-33.33, 44.44
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	77.38 (22.12)	75.31 (21.76)
	Median	83.33	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-5.16 (14.65)	0.93 (17.49)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	78.97 (22.29)	75.56 (21.18)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	-3.57 (14.83)	1.90 (18.76)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-55.56, 11.11	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	72.81 (20.94)	70.09 (19.61)
	Median	77.78	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	75.17 (20.34)	76.14 (16.99)
	Median	77.78	75.00
	Min, max	19.44, 100.00	30.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	2.36 (17.14)	6.05 (15.46)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-41.67, 38.89	-41.67, 38.89
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	75.73 (23.51)	77.21 (19.40)
	Median	83.33	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	2.92 (19.10)	7.12 (19.16)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	75.73 (21.28)	76.07 (20.64)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	2.92 (20.45)	5.98 (21.15)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44	-55.56, 44.44
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	74.85 (21.87)	76.92 (17.73)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	2.05 (18.96)	6.84 (15.63)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	75.00 (23.51)	73.68 (20.57)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	0.93 (19.94)	4.39 (17.24)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-55.56, 33.33	-55.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	76.33 (19.33)	76.19 (16.59)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	44.44, 100.00	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	80.25 (13.83)	74.34 (20.65)
	Median	81.94	77.78
	Min, max	47.22, 97.22	36.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	3.93 (12.88)	-1.85 (15.12)
	Median	2.78	-2.78
	Min, max	-16.67, 33.33	-19.44, 36.11
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	80.68 (14.30)	80.56 (20.03)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	55.56, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	4.35 (14.11)	3.89 (12.10)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	78.99 (16.41)	74.60 (21.41)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	44.44, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	2.66 (15.16)	-1.59 (17.67)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 33.33
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	80.68 (17.15)	72.22 (26.12)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	4.35 (17.64)	-4.44 (20.20)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	80.68 (16.82)	72.78 (23.49)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	44.44, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	4.35 (14.50)	-3.89 (21.10)
	Median	0.00	-5.56
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	80.00 (19.02)	73.20 (19.17)
	Median	88.89	72.22
	Min, max	44.44, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	77.55 (20.83)	77.37 (16.27)
	Median	83.33	80.56
	Min, max	19.44, 100.00	38.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-2.45 (13.97)	4.17 (16.19)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-41.67, 27.78	-41.67, 36.11
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	79.05 (23.15)	80.07 (17.89)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-0.95 (14.35)	6.86 (18.95)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	76.35 (22.11)	75.82 (18.45)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-3.65 (16.33)	2.61 (19.92)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-55.56, 44.44
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	77.46 (21.47)	77.78 (16.86)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-2.54 (16.19)	4.58 (15.98)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	78.10 (22.64)	75.08 (22.23)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	-2.61 (17.95)	2.69 (20.79)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-55.56, 33.33	-55.56, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	66.24 (19.50)	70.94 (18.35)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	76.46 (14.30)	73.08 (20.53)
	Median	77.78	75.00
	Min, max	50.00, 97.22	30.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	10.22 (14.87)	2.14 (15.24)
	Median	8.33	0.00
	Min, max	-13.89, 38.89	-19.44, 38.89
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	75.64 (16.64)	76.00 (21.68)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	44.44, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	9.40 (19.29)	4.89 (14.37)
	Median	5.56	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (15.71)	75.21 (23.79)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	55.56, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	11.54 (17.91)	4.27 (20.86)
	Median	11.11	0.00
	Min, max	-11.11, 44.44	-33.33, 44.44
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	76.50 (18.94)	72.00 (25.28)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	10.26 (18.84)	0.89 (20.52)
	Median	11.11	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	76.00 (19.43)	71.11 (20.54)
	Median	77.78	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	8.89 (16.04)	0.00 (16.36)
	Median	11.11	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	73.50 (21.10)	68.44 (18.61)
	Median	77.78	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	75.71 (19.36)	70.67 (19.82)
	Median	80.56	72.22
	Min, max	33.33, 100.00	36.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	2.21 (15.07)	2.22 (18.44)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-36.11, 38.89	-41.67, 33.33
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	77.35 (20.72)	72.44 (19.80)
	Median	88.89	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	3.85 (17.48)	4.00 (17.24)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	74.79 (20.50)	71.11 (22.45)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	1.28 (16.73)	2.67 (23.41)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-55.56, 44.44
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	76.07 (22.81)	72.00 (21.31)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	2.56 (18.41)	3.56 (19.44)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	75.56 (21.52)	67.11 (22.79)
	Median	88.89	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	1.33 (18.23)	-1.33 (20.87)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-55.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	74.60 (19.91)	74.92 (18.54)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	78.11 (17.51)	78.97 (16.37)
	Median	80.56	83.33
	Min, max	19.44, 100.00	30.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	3.51 (16.14)	4.05 (13.61)
	Median	5.56	0.00
	Min, max	-41.67, 33.33	-16.67, 38.89
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	77.78 (20.70)	82.68 (18.39)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	3.17 (17.38)	7.52 (17.02)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-22.22, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	78.57 (18.87)	78.73 (19.13)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	3.97 (19.87)	3.81 (17.86)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44	-33.33, 44.44
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	77.78 (18.47)	77.78 (20.47)
	Median	77.78	83.33
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	3.17 (18.59)	2.61 (17.10)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	78.43 (21.18)	78.11 (19.34)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	2.94 (18.00)	3.70 (17.27)
	Median	5.56	0.00
	Min, max	-55.56, 33.33	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	72.11 (20.17)	72.61 (19.60)
	Median	77.78	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	77.20 (17.12)	77.39 (16.66)
	Median	80.56	75.00
	Min, max	33.33, 100.00	36.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	5.09 (13.39)	4.78 (15.29)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-13.89, 38.89	-19.44, 38.89
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	77.55 (19.44)	80.69 (17.88)
	Median	77.78	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	5.44 (16.06)	7.94 (14.78)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	76.98 (18.56)	77.26 (19.24)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	4.88 (17.63)	4.65 (19.73)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44	-33.33, 44.44
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	76.87 (19.62)	76.72 (18.33)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	4.76 (16.51)	3.97 (17.67)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	78.01 (20.26)	75.88 (18.91)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	4.96 (14.62)	3.79 (17.68)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.41 (19.22)	71.24 (16.69)
	Median	88.89	66.67
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	76.62 (22.98)	70.75 (21.43)
	Median	80.56	75.00
	Min, max	19.44, 100.00	30.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-5.79 (20.90)	-0.49 (16.50)
	Median	-1.39	0.00
	Min, max	-41.67, 27.78	-41.67, 33.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (25.51)	72.55 (22.61)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-4.63 (20.36)	1.31 (21.47)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	76.85 (23.91)	71.24 (24.23)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-5.56 (20.38)	0.00 (21.52)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-55.56, 33.33
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (23.69)	71.90 (26.39)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-4.63 (23.91)	0.65 (19.03)
	Median	5.56	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	74.07 (25.22)	67.32 (26.20)
	Median	72.22	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-8.33 (25.57)	-3.92 (21.13)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-55.56, 33.33	-55.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-ch-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:18

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	79.29 (13.03)	83.68 (14.64)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	84.95 (10.19)	91.30 (16.94)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	6.45 (15.32)	6.88 (19.57)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	0.76 (2.34)	6.27 (2.81)
95% CI of LS mean	(-3.93, 5.44)	(0.63, 11.90)
P-value within Treatment	0.7479	0.0299
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.51 (-1.68, 12.70)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1300
Hedges' G (SD)		0.40 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.13, 0.94)
Hedges' P-value		0.1395

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	86.61 (14.58)	87.04 (9.22)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	84.52 (16.93)	94.29 (8.28)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	-2.08 (16.45)	7.14 (11.81)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	-2.41 (2.29)	5.54 (1.85)
95% CI of LS mean	(-6.98, 2.17)	(1.84, 9.24)
P-value within Treatment	0.2968	0.0040
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	7.94 (2.10, 13.78)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0085
Hedges' G (SD)		0.68 (0.26)
Hedges' 95% CI		(0.17, 1.19)
Hedges' P-value		0.0101

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	83.99 (14.29)	85.47 (13.07)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	83.56 (15.62)	93.86 (12.51)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	0.00 (15.81)	8.33 (15.74)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	-2.17 (2.01)	7.35 (1.96)
95% CI of LS mean	(-6.18, 1.84)	(3.44, 11.25)
P-value within Treatment	0.2848	0.0004
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	9.52 (3.91, 15.12)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0011
Hedges' G (SD)		0.76 (0.23)
Hedges' 95% CI		(0.30, 1.23)
Hedges' P-value		0.0016

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	80.43 (13.90)	86.11 (8.87)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	86.59 (9.97)	91.67 (12.39)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	6.16 (16.71)	4.58 (14.17)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	5.23 (2.46)	3.37 (2.64)
95% CI of LS mean	(0.25, 10.20)	(-1.95, 8.69)
P-value within Treatment	0.0400	0.2083
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-1.86 (-9.14, 5.42)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.6091
Hedges' G (SD)		-0.15 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.75, 0.45)
Hedges' P-value		0.6095

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	88.57 (12.80)	86.76 (11.07)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	85.78 (15.29)	94.19 (12.58)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	-2.70 (14.47)	7.32 (14.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	-3.83 (1.91)	6.87 (2.00)
95% CI of LS mean	(-7.66, -0.01)	(2.89, 10.86)
P-value within Treatment	0.0495	0.0010
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	10.71 (5.16, 16.26)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0003
Hedges' G (SD)		0.92 (0.25)
Hedges' 95% CI		(0.42, 1.42)
Hedges' P-value		0.0005

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	74.68 (11.90)	84.29 (12.54)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	83.33 (11.28)	91.67 (12.27)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	9.33 (16.37)	6.67 (15.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	5.57 (2.49)	5.54 (2.57)
95% CI of LS mean	(0.55, 10.58)	(0.37, 10.70)
P-value within Treatment	0.0303	0.0363
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-0.03 (-7.19, 7.12)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.9930
Hedges' G (SD)		0.00 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.55, 0.55)
Hedges' P-value		0.9930

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	82.69 (11.77)	82.67 (13.59)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	83.00 (12.14)	93.00 (13.96)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	0.67 (13.59)	10.33 (17.39)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	-1.76 (2.63)	8.45 (2.61)
95% CI of LS mean	(-7.05, 3.52)	(3.21, 13.70)
P-value within Treatment	0.5057	0.0022
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	10.21 (2.63, 17.80)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0094
Hedges' G (SD)		0.76 (0.29)
Hedges' 95% CI		(0.19, 1.33)
Hedges' P-value		0.0105

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	82.62 (15.83)	87.86 (9.76)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	86.03 (14.75)	93.18 (11.31)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	3.68 (18.14)	4.55 (13.03)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	1.71 (2.01)	4.23 (2.02)
95% CI of LS mean	(-2.30, 5.73)	(0.20, 8.27)
P-value within Treatment	0.3975	0.0402
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.52 (-3.17, 8.21)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3799
Hedges' G (SD)		0.21 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.26, 0.68)
Hedges' P-value		0.3814

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	82.65 (14.52)	85.85 (13.05)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	85.11 (12.03)	95.53 (7.00)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	2.84 (15.76)	9.15 (14.04)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	0.95 (1.68)	7.51 (1.81)
95% CI of LS mean	(-2.39, 4.29)	(3.91, 11.10)
P-value within Treatment	0.5720	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	6.55 (1.65, 11.46)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0094
Hedges' G (SD)		0.55 (0.21)
Hedges' 95% CI		(0.13, 0.97)
Hedges' P-value		0.0107

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	82.64 (13.04)	85.29 (7.53)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	83.33 (19.46)	87.25 (19.35)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	0.69 (18.96)	1.96 (17.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-6.88 (4.15)	2.43 (3.11)
95% CI of LS mean	(-15.42, 1.66)	(-4.00, 8.85)
P-value within Treatment	0.1097	0.4433
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	9.31 (-1.45, 20.07)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0871
Hedges' G (SD)		0.67 (0.38)
Hedges' 95% CI		(-0.10, 1.44)
Hedges' P-value		0.0864

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	79.46 (23.26)	77.31 (23.74)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	80.29 (24.46)	93.24 (10.45)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	0.72 (20.87)	16.43 (24.13)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	3.85 (3.37)	12.25 (4.05)
95% CI of LS mean	(-2.91, 10.61)	(4.13, 20.37)
P-value within Treatment	0.2586	0.0038
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.40 (-1.94, 18.75)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1092
Hedges' G (SD)		0.42 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.11, 0.96)
Hedges' P-value		0.1191

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	90.08 (14.61)	89.51 (17.41)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	93.65 (11.08)	94.60 (10.90)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	3.57 (12.12)	4.44 (17.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	3.99 (3.05)	5.45 (2.45)
95% CI of LS mean	(-2.11, 10.10)	(0.55, 10.36)
P-value within Treatment	0.1955	0.0300
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.46 (-6.31, 9.23)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.7084
Hedges' G (SD)		0.09 (0.25)
Hedges' 95% CI		(-0.40, 0.59)
Hedges' P-value		0.7075

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	83.33 (21.73)	80.63 (23.46)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	87.65 (19.11)	93.27 (11.12)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	4.01 (19.00)	12.28 (24.07)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	6.60 (3.24)	12.15 (3.16)
95% CI of LS mean	(0.14, 13.07)	(5.85, 18.44)
P-value within Treatment	0.0455	0.0003
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.54 (-3.48, 14.57)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2249
Hedges' G (SD)		0.28 (0.23)
Hedges' 95% CI		(-0.18, 0.73)
Hedges' P-value		0.2267

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	85.99 (18.11)	92.06 (12.24)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	85.02 (22.38)	95.56 (9.81)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	-0.97 (13.78)	3.33 (12.54)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	1.60 (1.89)	2.65 (2.04)
95% CI of LS mean	(-2.23, 5.42)	(-1.46, 6.77)
P-value within Treatment	0.4035	0.2002
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.05 (-4.56, 6.67)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.7063
Hedges' G (SD)		0.11 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.49, 0.71)
Hedges' P-value		0.7063

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	87.62 (20.66)	86.93 (20.56)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	89.22 (19.82)	94.28 (10.44)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	0.98 (16.27)	6.73 (19.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	3.73 (2.80)	7.18 (2.92)
95% CI of LS mean	(-1.86, 9.32)	(1.34, 13.02)
P-value within Treatment	0.1878	0.0167
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.45 (-4.66, 11.57)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3986
Hedges' G (SD)		0.20 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.27, 0.68)
Hedges' P-value		0.3975

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	79.91 (19.38)	81.62 (21.30)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	83.11 (20.82)	93.78 (11.15)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	3.56 (18.63)	12.44 (22.75)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	5.96 (3.42)	12.51 (3.52)
95% CI of LS mean	(-0.92, 12.83)	(5.43, 19.59)
P-value within Treatment	0.0879	0.0009
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	6.56 (-3.25, 16.36)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1853
Hedges' G (SD)		0.36 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.19, 0.92)
Hedges' P-value		0.1914

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	86.32 (18.14)	84.44 (23.35)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	86.22 (20.36)	95.11 (9.67)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-0.89 (17.54)	10.67 (22.56)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	4.37 (3.56)	8.39 (3.53)
95% CI of LS mean	(-2.80, 11.54)	(1.28, 15.50)
P-value within Treatment	0.2260	0.0217
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.02 (-6.26, 14.30)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4355
Hedges' G (SD)		0.22 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.34, 0.78)
Hedges' P-value		0.4287

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	82.86 (21.95)	84.76 (19.26)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	86.93 (20.56)	93.27 (11.43)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	4.25 (16.87)	8.08 (20.27)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	5.11 (2.83)	8.26 (2.84)
95% CI of LS mean	(-0.53, 10.75)	(2.59, 13.92)
P-value within Treatment	0.0752	0.0049
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.15 (-4.85, 11.14)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4347
Hedges' G (SD)		0.19 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.29, 0.66)
Hedges' P-value		0.4359

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	84.35 (20.90)	84.75 (22.09)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	87.94 (19.91)	96.48 (9.11)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	3.31 (15.35)	11.38 (21.01)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	4.69 (2.41)	9.40 (2.59)
95% CI of LS mean	(-0.11, 9.48)	(4.25, 14.56)
P-value within Treatment	0.0551	0.0005
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.72 (-2.32, 11.75)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1861
Hedges' G (SD)		0.28 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.14, 0.69)
Hedges' P-value		0.1879

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	84.26 (18.63)	84.31 (18.03)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	81.48 (21.88)	88.24 (12.09)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	-2.78 (23.27)	3.92 (21.13)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	1.74 (5.83)	5.55 (4.29)
95% CI of LS mean	(-10.26, 13.74)	(-3.30, 14.39)
P-value within Treatment	0.7684	0.2081
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.81 (-11.22, 18.84)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.6062
Hedges' G (SD)		0.20 (0.37)
Hedges' 95% CI		(-0.56, 0.95)
Hedges' P-value		0.5953

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	66.67 (25.00)	83.33 (24.08)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	69.89 (30.25)	86.96 (16.63)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	1.08 (30.41)	2.90 (24.44)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	3.55 (3.81)	7.60 (4.58)
95% CI of LS mean	(-4.10, 11.19)	(-1.58, 16.79)
P-value within Treatment	0.3563	0.1029
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.06 (-7.68, 15.80)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4914
Hedges' G (SD)		0.18 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.35, 0.71)
Hedges' P-value		0.4982

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	84.52 (24.82)	75.00 (21.64)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	76.19 (28.48)	80.95 (21.82)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	-8.33 (26.64)	5.71 (18.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	-5.67 (3.93)	8.06 (3.19)
95% CI of LS mean	(-13.53, 2.19)	(1.68, 14.44)
P-value within Treatment	0.1544	0.0142
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	13.73 (3.68, 23.78)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0082
Hedges' G (SD)		0.68 (0.26)
Hedges' 95% CI		(0.17, 1.19)
Hedges' P-value		0.0098

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	74.56 (22.51)	79.49 (22.45)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	71.30 (31.02)	85.09 (18.50)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	-5.56 (29.28)	5.26 (19.80)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	-3.44 (3.08)	6.53 (3.00)
95% CI of LS mean	(-9.57, 2.69)	(0.55, 12.50)
P-value within Treatment	0.2667	0.0327
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	9.97 (1.40, 18.54)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0232
Hedges' G (SD)		0.52 (0.23)
Hedges' 95% CI		(0.07, 0.98)
Hedges' P-value		0.0253

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	75.36 (32.13)	76.19 (23.90)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	75.36 (27.00)	80.00 (22.69)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	0.00 (28.43)	3.33 (23.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	-0.04 (4.80)	6.66 (5.13)
95% CI of LS mean	(-9.73, 9.65)	(-3.69, 17.01)
P-value within Treatment	0.9928	0.2009
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	6.70 (-7.46, 20.87)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3447
Hedges' G (SD)		0.28 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.32, 0.88)
Hedges' P-value		0.3470

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	76.19 (25.01)	77.45 (22.80)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	73.53 (28.16)	79.80 (20.31)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	-3.92 (28.15)	2.02 (20.31)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	-0.18 (3.45)	4.92 (3.61)
95% CI of LS mean	(-7.07, 6.71)	(-2.28, 12.12)
P-value within Treatment	0.9593	0.1772
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.10 (-4.91, 15.11)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3130
Hedges' G (SD)		0.24 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.23, 0.72)
Hedges' P-value		0.3124

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	73.08 (28.31)	79.49 (23.24)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	72.00 (31.45)	88.00 (18.95)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-2.67 (30.31)	8.00 (22.11)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	-4.44 (4.15)	7.08 (4.26)
95% CI of LS mean	(-12.79, 3.90)	(-1.48, 15.64)
P-value within Treatment	0.2895	0.1028
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	11.53 (-0.37, 23.42)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0573
Hedges' G (SD)		0.53 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.03, 1.09)
Hedges' P-value		0.0625

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	73.08 (24.98)	78.67 (23.33)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	69.33 (33.22)	81.33 (19.44)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-5.33 (29.94)	2.67 (19.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	-3.46 (4.04)	6.92 (4.02)
95% CI of LS mean	(-11.60, 4.68)	(-1.18, 15.02)
P-value within Treatment	0.3964	0.0920
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	10.38 (-1.29, 22.06)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0801
Hedges' G (SD)		0.50 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.06, 1.07)
Hedges' P-value		0.0795

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	76.19 (27.50)	78.10 (22.78)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	75.49 (26.35)	84.85 (20.57)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	-1.96 (28.36)	6.06 (22.75)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	-1.91 (3.56)	7.06 (3.58)
95% CI of LS mean	(-9.02, 5.20)	(-0.10, 14.22)
P-value within Treatment	0.5929	0.0530
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.97 (-1.11, 19.05)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0802
Hedges' G (SD)		0.42 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.06, 0.90)
Hedges' P-value		0.0835

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	74.83 (27.66)	80.62 (22.10)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	69.50 (30.95)	86.18 (18.22)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	-7.09 (29.44)	4.88 (20.50)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	-3.65 (3.07)	6.81 (3.31)
95% CI of LS mean	(-9.75, 2.45)	(0.24, 13.38)
P-value within Treatment	0.2371	0.0423
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	10.47 (1.50, 19.43)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0226
Hedges' G (SD)		0.48 (0.21)
Hedges' 95% CI		(0.06, 0.90)
Hedges' P-value		0.0245

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	75.00 (20.72)	72.55 (24.25)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	86.11 (17.16)	76.47 (22.87)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	11.11 (21.71)	3.92 (23.22)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	4.30 (5.47)	6.52 (4.04)
95% CI of LS mean	(-6.94, 15.53)	(-1.78, 14.83)
P-value within Treatment	0.4390	0.1185
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.22 (-11.86, 16.31)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.7481
Hedges' G (SD)		0.12 (0.37)
Hedges' 95% CI		(-0.63, 0.88)
Hedges' P-value		0.7405

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	75.08 (26.94)	85.65 (16.21)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	77.78 (25.01)	93.24 (11.48)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	2.87 (18.14)	8.21 (17.48)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	2.44 (2.77)	6.82 (3.32)
95% CI of LS mean	(-3.11, 7.99)	(0.16, 13.47)
P-value within Treatment	0.3822	0.0450
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.38 (-4.11, 12.87)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3059
Hedges' G (SD)		0.27 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.26, 0.80)
Hedges' P-value		0.3160

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	84.92 (16.62)	79.01 (26.66)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	88.49 (16.70)	88.89 (25.28)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	3.57 (10.93)	10.16 (24.46)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	3.03 (3.71)	8.20 (2.99)
95% CI of LS mean	(-4.40, 10.46)	(2.21, 14.18)
P-value within Treatment	0.4180	0.0081
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.17 (-4.29, 14.63)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2789
Hedges' G (SD)		0.27 (0.25)
Hedges' 95% CI		(-0.23, 0.77)
Hedges' P-value		0.2794

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	76.61 (23.50)	77.78 (23.36)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	79.94 (23.73)	89.47 (21.76)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	3.40 (16.33)	11.99 (24.29)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	3.56 (3.09)	10.64 (3.01)
95% CI of LS mean	(-2.61, 9.72)	(4.64, 16.64)
P-value within Treatment	0.2540	0.0007
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	7.08 (-1.53, 15.69)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1055
Hedges' G (SD)		0.37 (0.23)
Hedges' 95% CI		(-0.08, 0.82)
Hedges' P-value		0.1081

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	84.54 (22.16)	88.89 (21.37)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	87.44 (18.44)	92.78 (19.50)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	2.90 (13.07)	4.44 (15.46)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	1.07 (2.49)	2.34 (2.69)
95% CI of LS mean	(-3.96, 6.10)	(-3.08, 7.76)
P-value within Treatment	0.6698	0.3881
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.27 (-6.11, 8.66)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.7297
Hedges' G (SD)		0.10 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.50, 0.70)
Hedges' P-value		0.7297

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	80.95 (20.45)	83.99 (18.99)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	84.97 (22.03)	91.92 (20.84)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	4.25 (12.24)	8.08 (19.70)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	4.19 (2.41)	4.60 (2.51)
95% CI of LS mean	(-0.62, 8.99)	(-0.41, 9.62)
P-value within Treatment	0.0865	0.0712
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.42 (-6.55, 7.39)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.9050
Hedges' G (SD)		0.03 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.45, 0.50)
Hedges' P-value		0.9046

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	77.78 (26.67)	78.63 (27.74)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	80.00 (21.99)	88.89 (21.28)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	1.78 (18.34)	11.11 (24.64)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	1.08 (3.81)	11.52 (3.92)
95% CI of LS mean	(-6.58, 8.74)	(3.63, 19.41)
P-value within Treatment	0.7779	0.0051
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	10.44 (-0.49, 21.36)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0608
Hedges' G (SD)		0.52 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.04, 1.08)
Hedges' P-value		0.0666

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	78.21 (22.98)	79.56 (21.44)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	82.22 (20.29)	93.78 (11.15)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	4.44 (16.97)	14.22 (16.52)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	2.82 (3.06)	10.88 (3.04)
95% CI of LS mean	(-3.34, 8.98)	(4.77, 17.00)
P-value within Treatment	0.3624	0.0008
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.07 (-0.77, 16.90)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0727
Hedges' G (SD)		0.52 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.05, 1.08)
Hedges' P-value		0.0723

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	80.63 (23.55)	83.17 (24.46)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	83.33 (23.41)	88.22 (25.90)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	2.29 (13.62)	5.72 (24.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	3.21 (2.99)	5.34 (3.01)
95% CI of LS mean	(-2.76, 9.18)	(-0.66, 11.34)
P-value within Treatment	0.2871	0.0803
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.13 (-6.33, 10.59)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.6172
Hedges' G (SD)		0.12 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.35, 0.59)
Hedges' P-value		0.6177

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	80.50 (23.74)	81.14 (23.95)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	82.51 (23.14)	89.16 (22.57)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	1.89 (15.77)	8.67 (23.37)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	2.13 (2.51)	8.24 (2.70)
95% CI of LS mean	(-2.86, 7.11)	(2.88, 13.60)
P-value within Treatment	0.3988	0.0030
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	6.11 (-1.20, 13.43)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1004
Hedges' G (SD)		0.34 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.07, 0.76)
Hedges' P-value		0.1026

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	75.93 (21.10)	83.01 (21.56)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	84.26 (17.38)	94.12 (16.25)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	8.33 (10.73)	11.11 (18.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	4.09 (4.20)	6.06 (3.18)
95% CI of LS mean	(-4.53, 12.70)	(-0.49, 12.61)
P-value within Treatment	0.3396	0.0683
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.98 (-8.92, 12.87)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.7128
Hedges' G (SD)		0.14 (0.37)
Hedges' 95% CI		(-0.61, 0.89)
Hedges' P-value		0.7062

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	75.13 (12.21)	78.30 (12.22)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	79.70 (13.12)	80.62 (10.78)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	4.44 (12.26)	2.72 (15.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	3.11 (2.22)	4.06 (2.67)
95% CI of LS mean	(-1.35, 7.57)	(-1.29, 9.41)
P-value within Treatment	0.1680	0.1337
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.95 (-5.88, 7.78)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.7808
Hedges' G (SD)		0.07 (0.26)
Hedges' 95% CI		(-0.46, 0.60)
Hedges' P-value		0.7842

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	78.64 (15.75)	77.89 (11.04)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	80.65 (14.92)	83.21 (12.56)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	2.02 (13.05)	5.00 (11.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	1.14 (2.25)	4.65 (1.81)
95% CI of LS mean	(-3.35, 5.64)	(1.04, 8.27)
P-value within Treatment	0.6132	0.0125
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.51 (-2.21, 9.23)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2245
Hedges' G (SD)		0.31 (0.25)
Hedges' 95% CI		(-0.19, 0.81)
Hedges' P-value		0.2254

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	76.03 (12.32)	78.10 (12.12)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	79.75 (13.26)	82.68 (12.12)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	3.54 (12.29)	4.28 (15.54)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	2.42 (2.06)	4.66 (2.01)
95% CI of LS mean	(-1.69, 6.53)	(0.66, 8.66)
P-value within Treatment	0.2442	0.0229
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.24 (-3.49, 7.98)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4386
Hedges' G (SD)		0.18 (0.23)
Hedges' 95% CI		(-0.27, 0.63)
Hedges' P-value		0.4391

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	77.90 (16.50)	77.98 (10.30)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	80.80 (15.11)	81.25 (11.59)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	2.90 (13.32)	3.75 (8.65)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	0.90 (2.06)	3.83 (2.22)
95% CI of LS mean	(-3.27, 5.07)	(-0.65, 8.31)
P-value within Treatment	0.6647	0.0921
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.93 (-3.19, 9.04)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3395
Hedges' G (SD)		0.29 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.31, 0.89)
Hedges' P-value		0.3418

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	78.03 (15.55)	79.29 (11.21)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	81.74 (14.72)	82.70 (12.85)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	3.62 (14.50)	3.03 (14.22)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	2.98 (2.21)	2.81 (2.30)
95% CI of LS mean	(-1.43, 7.38)	(-1.78, 7.41)
P-value within Treatment	0.1817	0.2259
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-0.16 (-6.55, 6.22)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.9590
Hedges' G (SD)		-0.01 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.49, 0.46)
Hedges' P-value		0.9589

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	75.00 (11.49)	76.44 (11.72)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	78.00 (12.64)	81.50 (10.63)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	2.83 (9.68)	5.50 (12.60)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	0.57 (1.89)	6.45 (1.95)
95% CI of LS mean	(-3.24, 4.37)	(2.53, 10.37)
P-value within Treatment	0.7661	0.0018
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.88 (0.45, 11.31)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0343
Hedges' G (SD)		0.59 (0.28)
Hedges' 95% CI		(0.03, 1.15)
Hedges' P-value		0.0392

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	72.28 (15.54)	76.50 (11.02)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	78.00 (15.33)	82.17 (12.00)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	5.83 (14.23)	5.67 (8.49)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	3.43 (2.04)	6.81 (2.02)
95% CI of LS mean	(-0.67, 7.52)	(2.75, 10.87)
P-value within Treatment	0.0990	0.0015
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.38 (-2.49, 9.26)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2528
Hedges' G (SD)		0.33 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.23, 0.88)
Hedges' P-value		0.2474

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	80.05 (11.78)	79.17 (11.74)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	81.74 (12.73)	82.20 (11.93)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	1.42 (11.08)	2.90 (16.32)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	-0.08 (2.08)	2.80 (2.09)
95% CI of LS mean	(-4.23, 4.07)	(-1.37, 6.96)
P-value within Treatment	0.9696	0.1847
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.88 (-3.00, 8.75)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3319
Hedges' G (SD)		0.23 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.24, 0.70)
Hedges' P-value		0.3337

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	77.93 (13.13)	79.46 (12.04)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	80.67 (14.31)	83.33 (11.97)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	2.53 (12.42)	3.76 (14.19)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	1.39 (1.71)	4.71 (1.83)
95% CI of LS mean	(-2.00, 4.78)	(1.06, 8.35)
P-value within Treatment	0.4179	0.0119
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.32 (-1.66, 8.30)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1882
Hedges' G (SD)		0.27 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.14, 0.69)
Hedges' P-value		0.1900

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	71.88 (16.58)	74.51 (9.07)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	78.13 (12.45)	79.41 (11.46)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	6.25 (13.35)	4.90 (11.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	2.90 (3.56)	3.05 (2.61)
95% CI of LS mean	(-4.43, 10.23)	(-2.32, 8.42)
P-value within Treatment	0.4228	0.2535
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.15 (-9.02, 9.31)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.9738
Hedges' G (SD)		0.01 (0.37)
Hedges' 95% CI		(-0.74, 0.76)
Hedges' P-value		0.9729

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	72.39 (26.48)	83.56 (11.98)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	78.49 (22.98)	87.92 (12.83)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	5.73 (19.48)	5.07 (14.69)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	3.80 (2.53)	5.73 (3.04)
95% CI of LS mean	(-1.28, 8.88)	(-0.37, 11.83)
P-value within Treatment	0.1392	0.0651
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.93 (-5.86, 9.71)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.6213
Hedges' G (SD)		0.13 (0.26)
Hedges' 95% CI		(-0.40, 0.66)
Hedges' P-value		0.6271

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	90.08 (11.75)	87.90 (14.46)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	87.10 (17.70)	91.59 (12.38)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	-2.98 (12.24)	3.71 (10.04)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	-3.26 (1.96)	3.71 (1.60)
95% CI of LS mean	(-7.19, 0.67)	(0.50, 6.92)
P-value within Treatment	0.1020	0.0243
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	6.97 (1.93, 12.00)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0075
Hedges' G (SD)		0.69 (0.26)
Hedges' 95% CI		(0.18, 1.20)
Hedges' P-value		0.0091

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	79.53 (21.46)	84.19 (15.11)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	79.32 (20.69)	90.35 (13.02)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	-0.93 (15.46)	6.29 (12.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	-0.24 (1.87)	7.06 (1.82)
95% CI of LS mean	(-3.97, 3.48)	(3.43, 10.68)
P-value within Treatment	0.8978	0.0002
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	7.30 (2.10, 12.50)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0066
Hedges' G (SD)		0.63 (0.23)
Hedges' 95% CI		(0.17, 1.09)
Hedges' P-value		0.0079

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	82.13 (25.01)	89.84 (9.42)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	87.68 (20.72)	89.72 (11.99)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	5.56 (18.58)	0.39 (11.16)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	1.54 (2.69)	-0.75 (2.90)
95% CI of LS mean	(-3.91, 6.98)	(-6.60, 5.10)
P-value within Treatment	0.5716	0.7970
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-2.29 (-10.27, 5.70)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.5662
Hedges' G (SD)		-0.17 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.77, 0.43)
Hedges' P-value		0.5666

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	89.21 (15.12)	86.70 (14.85)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	87.09 (16.79)	92.26 (11.70)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	-2.78 (14.30)	5.62 (9.57)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	-2.91 (1.95)	5.18 (2.02)
95% CI of LS mean	(-6.80, 0.98)	(1.14, 9.22)
P-value within Treatment	0.1401	0.0128
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.09 (2.46, 13.71)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0055
Hedges' G (SD)		0.69 (0.25)
Hedges' 95% CI		(0.20, 1.18)
Hedges' P-value		0.0067

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	68.80 (26.01)	85.47 (11.97)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	76.44 (24.55)	87.33 (13.37)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	7.56 (18.56)	2.44 (14.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	5.14 (2.53)	3.52 (2.61)
95% CI of LS mean	(0.06, 10.22)	(-1.72, 8.76)
P-value within Treatment	0.0475	0.1834
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-1.62 (-8.88, 5.63)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.6552
Hedges' G (SD)		-0.12 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.67, 0.43)
Hedges' P-value		0.6574

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	83.97 (17.24)	84.89 (12.98)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	83.78 (20.15)	90.44 (12.58)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-0.89 (14.58)	5.56 (12.53)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	-1.28 (2.34)	4.56 (2.32)
95% CI of LS mean	(-5.98, 3.43)	(-0.11, 9.24)
P-value within Treatment	0.5881	0.0556
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.84 (-0.91, 12.58)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0882
Hedges' G (SD)		0.49 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.07, 1.05)
Hedges' P-value		0.0876

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	77.94 (25.97)	87.08 (14.11)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	81.70 (21.73)	89.90 (12.76)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	3.43 (18.40)	3.27 (11.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	1.41 (2.14)	4.20 (2.15)
95% CI of LS mean	(-2.86, 5.68)	(-0.09, 8.50)
P-value within Treatment	0.5113	0.0549
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.79 (-3.26, 8.84)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3600
Hedges' G (SD)		0.22 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.26, 0.69)
Hedges' P-value		0.3615

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	79.48 (24.46)	87.16 (14.22)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	82.74 (21.83)	91.60 (11.12)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	2.72 (16.70)	4.80 (12.74)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	0.61 (1.77)	4.47 (1.90)
95% CI of LS mean	(-2.90, 4.13)	(0.69, 8.26)
P-value within Treatment	0.7296	0.0210
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.86 (-1.30, 9.03)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1408
Hedges' G (SD)		0.31 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.11, 0.72)
Hedges' P-value		0.1428

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	84.72 (13.22)	83.66 (11.86)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	81.94 (17.75)	86.60 (15.35)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	-2.78 (17.65)	2.94 (10.23)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-0.89 (3.83)	3.77 (2.85)
95% CI of LS mean	(-8.75, 6.98)	(-2.10, 9.64)
P-value within Treatment	0.8188	0.1979
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.66 (-5.23, 14.55)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3421
Hedges' G (SD)		0.37 (0.37)
Hedges' 95% CI		(-0.39, 1.12)
Hedges' P-value		0.3320

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	63.76 (19.34)	62.10 (14.22)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	62.40 (18.66)	73.17 (17.72)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	-1.47 (15.25)	10.23 (18.43)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	-2.53 (2.17)	4.38 (2.61)
95% CI of LS mean	(-6.89, 1.82)	(-0.86, 9.62)
P-value within Treatment	0.2491	0.0992
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	6.91 (0.24, 13.59)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0427
Hedges' G (SD)		0.54 (0.27)
Hedges' 95% CI		(0.00, 1.08)
Hedges' P-value		0.0497

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	72.18 (14.24)	68.17 (16.20)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	71.34 (15.48)	71.17 (16.95)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	-0.83 (17.21)	2.28 (14.89)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	-0.89 (2.87)	2.68 (2.31)
95% CI of LS mean	(-6.64, 4.86)	(-1.94, 7.31)
P-value within Treatment	0.7587	0.2504
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.57 (-3.75, 10.89)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3330
Hedges' G (SD)		0.24 (0.25)
Hedges' 95% CI		(-0.26, 0.74)
Hedges' P-value		0.3331

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	67.02 (18.37)	65.00 (15.31)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	64.07 (18.12)	72.25 (17.55)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	-3.24 (17.05)	6.67 (18.27)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	-2.74 (2.08)	3.74 (2.02)
95% CI of LS mean	(-6.88, 1.40)	(-0.28, 7.77)
P-value within Treatment	0.1912	0.0680
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	6.48 (0.70, 12.26)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0284
Hedges' G (SD)		0.50 (0.23)
Hedges' 95% CI		(0.05, 0.96)
Hedges' P-value		0.0308

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	68.61 (16.50)	67.12 (16.42)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	70.68 (16.50)	71.41 (16.74)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	2.07 (14.15)	3.08 (13.31)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	-0.26 (2.83)	2.55 (3.04)
95% CI of LS mean	(-5.97, 5.45)	(-3.58, 8.68)
P-value within Treatment	0.9269	0.4060
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.81 (-5.56, 11.18)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.5015
Hedges' G (SD)		0.20 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.40, 0.80)
Hedges' P-value		0.5025

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	71.46 (14.30)	66.95 (15.77)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	70.34 (16.17)	74.27 (15.63)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	-1.54 (16.75)	6.59 (16.64)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	-3.23 (2.35)	3.83 (2.45)
95% CI of LS mean	(-7.91, 1.46)	(-1.06, 8.72)
P-value within Treatment	0.1735	0.1225
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	7.06 (0.26, 13.86)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0421
Hedges' G (SD)		0.50 (0.24)
Hedges' 95% CI		(0.01, 0.98)
Hedges' P-value		0.0442

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	62.45 (20.35)	64.16 (15.54)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	61.62 (18.68)	68.91 (18.83)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-0.67 (15.42)	3.90 (16.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	0.23 (2.36)	2.49 (2.44)
95% CI of LS mean	(-4.52, 4.99)	(-2.41, 7.39)
P-value within Treatment	0.9216	0.3121
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.26 (-4.53, 9.04)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.5071
Hedges' G (SD)		0.18 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.37, 0.73)
Hedges' P-value		0.5105

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	62.42 (18.57)	66.86 (16.12)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	62.90 (15.91)	72.34 (19.72)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	0.27 (13.73)	5.49 (18.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	-0.48 (2.57)	4.47 (2.55)
95% CI of LS mean	(-5.65, 4.68)	(-0.65, 9.60)
P-value within Treatment	0.8512	0.0854
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.96 (-2.45, 12.37)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1849
Hedges' G (SD)		0.38 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.18, 0.94)
Hedges' P-value		0.1809

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	71.48 (15.96)	64.94 (15.41)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	69.40 (18.59)	71.67 (15.21)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	-2.23 (17.72)	5.39 (15.64)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	-3.69 (2.19)	2.63 (2.20)
95% CI of LS mean	(-8.06, 0.68)	(-1.77, 7.02)
P-value within Treatment	0.0969	0.2376
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	6.31 (0.11, 12.51)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0460
Hedges' G (SD)		0.48 (0.24)
Hedges' 95% CI		(0.00, 0.96)
Hedges' P-value		0.0492

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	66.38 (18.35)	65.56 (15.68)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	65.30 (17.82)	70.68 (17.75)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	-1.27 (14.99)	4.01 (16.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	-2.69 (1.80)	2.38 (1.94)
95% CI of LS mean	(-6.27, 0.88)	(-1.47, 6.23)
P-value within Treatment	0.1379	0.2230
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.07 (-0.18, 10.33)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0583
Hedges' G (SD)		0.40 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.02, 0.81)
Hedges' P-value		0.0606

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	72.71 (13.36)	66.20 (15.85)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	71.92 (16.69)	75.06 (15.61)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	-0.79 (20.52)	8.86 (16.37)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-2.11 (4.45)	4.80 (3.27)
95% CI of LS mean	(-11.26, 7.04)	(-1.93, 11.53)
P-value within Treatment	0.6388	0.1544
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	6.91 (-4.54, 18.36)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2257
Hedges' G (SD)		0.47 (0.37)
Hedges' 95% CI		(-0.29, 1.23)
Hedges' P-value		0.2168

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	67.00 (19.34)	68.98 (18.82)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	75.63 (20.37)	70.05 (21.82)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	7.53 (19.11)	0.97 (19.51)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	8.32 (2.88)	3.83 (3.46)
95% CI of LS mean	(2.55, 14.09)	(-3.10, 10.76)
P-value within Treatment	0.0056	0.2727
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-4.49 (-13.33, 4.35)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3130
Hedges' G (SD)		-0.27 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.80, 0.27)
Hedges' P-value		0.3228

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	82.54 (18.25)	74.38 (18.56)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	78.97 (22.29)	75.56 (21.18)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	-3.57 (14.83)	1.90 (18.76)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	-5.03 (2.90)	2.52 (2.34)
95% CI of LS mean	(-10.83, 0.78)	(-2.16, 7.20)
P-value within Treatment	0.0883	0.2850
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	7.55 (0.15, 14.95)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0455
Hedges' G (SD)		0.51 (0.25)
Hedges' 95% CI		(0.00, 1.02)
Hedges' P-value		0.0481

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	72.81 (20.94)	70.09 (19.61)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	75.00 (23.51)	73.68 (20.57)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	0.93 (19.94)	4.39 (17.24)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	2.89 (2.67)	6.02 (2.60)
95% CI of LS mean	(-2.43, 8.21)	(0.84, 11.20)
P-value within Treatment	0.2828	0.0233
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.13 (-4.30, 10.56)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4037
Hedges' G (SD)		0.19 (0.23)
Hedges' 95% CI		(-0.26, 0.64)
Hedges' P-value		0.4044

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	76.33 (19.33)	76.19 (16.59)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	80.68 (16.82)	72.78 (23.49)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	4.35 (14.50)	-3.89 (21.10)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	3.90 (2.97)	-2.26 (3.17)
95% CI of LS mean	(-2.09, 9.89)	(-8.67, 4.15)
P-value within Treatment	0.1961	0.4801
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-6.16 (-14.93, 2.61)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1634
Hedges' G (SD)		-0.42 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-1.03, 0.18)
Hedges' P-value		0.1678

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	80.00 (19.02)	73.20 (19.17)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	78.10 (22.64)	75.08 (22.23)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	-2.61 (17.95)	2.69 (20.79)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	-2.67 (2.60)	4.22 (2.71)
95% CI of LS mean	(-7.87, 2.53)	(-1.20, 9.64)
P-value within Treatment	0.3089	0.1246
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	6.89 (-0.65, 14.43)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0725
Hedges' G (SD)		0.44 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.04, 0.92)
Hedges' P-value		0.0746

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	66.24 (19.50)	70.94 (18.35)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	76.00 (19.43)	71.11 (20.54)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	8.89 (16.04)	0.00 (16.36)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	10.49 (2.98)	3.05 (3.07)
95% CI of LS mean	(4.50, 16.49)	(-3.12, 9.21)
P-value within Treatment	0.0010	0.3259
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-7.45 (-16.00, 1.10)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0862
Hedges' G (SD)		-0.48 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-1.03, 0.08)
Hedges' P-value		0.0923

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	73.50 (21.10)	68.44 (18.61)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	75.56 (21.52)	67.11 (22.79)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	1.33 (18.23)	-1.33 (20.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	2.63 (3.41)	1.81 (3.39)
95% CI of LS mean	(-4.22, 9.48)	(-5.00, 8.63)
P-value within Treatment	0.4438	0.5951
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-0.82 (-10.64, 9.01)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.8677
Hedges' G (SD)		-0.05 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.60, 0.51)
Hedges' P-value		0.8655

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	74.60 (19.91)	74.92 (18.54)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	78.43 (21.18)	78.11 (19.34)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	2.94 (18.00)	3.70 (17.27)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	3.45 (2.53)	4.05 (2.55)
95% CI of LS mean	(-1.61, 8.51)	(-1.05, 9.14)
P-value within Treatment	0.1778	0.1175
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.59 (-6.58, 7.77)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.8696
Hedges' G (SD)		0.04 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.43, 0.51)
Hedges' P-value		0.8697

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	72.11 (20.17)	72.61 (19.60)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	78.01 (20.26)	75.88 (18.91)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	4.96 (14.62)	3.79 (17.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	5.10 (2.01)	4.41 (2.16)
95% CI of LS mean	(1.11, 9.09)	(0.12, 8.71)
P-value within Treatment	0.0129	0.0440
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-0.68 (-6.54, 5.18)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.8173
Hedges' G (SD)		-0.05 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.46, 0.36)
Hedges' P-value		0.8172

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.8.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	82.41 (19.22)	71.24 (16.69)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	74.07 (25.22)	67.32 (26.20)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	-8.33 (25.57)	-3.92 (21.13)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-11.06 (5.98)	-0.21 (4.39)
95% CI of LS mean	(-23.35, 1.24)	(-9.25, 8.82)
P-value within Treatment	0.0760	0.9618
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	10.84 (-4.54, 26.23)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1593
Hedges' G (SD)		0.55 (0.37)
Hedges' 95% CI		(-0.22, 1.32)
Hedges' P-value		0.1532

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.9.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.6398*
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.1579*
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.0079*
Sex (Male vs. Female) [1]	0.2503*
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.8716*

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
- [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
- If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.9.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	12 (36.36)	14 (58.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6140 (0.9347, 2.7869)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0859*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.6664 (0.8383, 8.4809)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0967
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2135 (-0.0321, 0.4591)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0884

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.9.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	8 (28.57)	22 (61.11)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.1444 (1.0769, 4.2698)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0299
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.8316 (1.2687, 11.5718)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0172
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3177 (0.0752, 0.5603)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0102

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.9.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	10 (26.32)	24 (61.54)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.2299 (1.2355, 4.0248)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0078*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.3047 (1.6039, 11.5529)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0038
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3342 (0.1290, 0.5394)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0014

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.9.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	10 (43.48)	12 (57.14)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2530 (0.6934, 2.2644)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4550*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5912 (0.4700, 5.3865)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.4553
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1087 (-0.1843, 0.4017)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.4673

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.9.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	6 (17.14)	20 (58.82)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.5621 (1.6427, 7.7242)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0013
Odds Ratio (OR) (95% CI)		9.1300 (2.6696, 31.2245)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0004
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.9.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	14 (53.85)	16 (61.54)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0918 (0.6853, 1.7396)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7116*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2597 (0.3995, 3.9723)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6936
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.9.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	7 (26.92)	17 (68.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.4423 (1.1798, 5.0558)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0162
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.6830 (1.6124, 20.0298)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0069
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4058 (0.1429, 0.6686)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0025

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.9.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	13 (37.14)	19 (54.29)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4319 (0.8651, 2.3700)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1626*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0984 (0.7670, 5.7412)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1489
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.9.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	17 (34.69)	27 (62.79)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7554 (1.1436, 2.6944)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0101*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.4751 (1.3814, 8.7419)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0081
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.9.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	3 (25.00)	9 (52.94)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0723 (0.7088, 6.0591)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1831
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.0019 (0.6260, 25.5823)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1429
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.5842
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.0105
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.1350
Sex (Male vs. Female) [1]	0.0088
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.9563

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
- [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
- If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Body

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.8327
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.7770
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.5417
Sex (Male vs. Female) [1]	0.7254
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.3098

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
- [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
- If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.0595
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.9845
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.6023
Sex (Male vs. Female) [1]	0.9669*
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.5767

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.7848
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.6767
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.8873
Sex (Male vs. Female) [1]	0.2004
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.4681

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	-
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.4094
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	N/A
Sex (Male vs. Female) [1]	-
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.1805

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/A: model not stable due to zero count cell(s).
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.7741
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.0147
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.1116*
Sex (Male vs. Female) [1]	0.4086*
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.3218

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Social

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.3644*
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.2180
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.3807*
Sex (Male vs. Female) [1]	-
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.4927

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.3233
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.1311
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.0613
Sex (Male vs. Female) [1]	0.2110
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.7844

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (15.15)	6 (25.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6556 (0.6057, 4.5254)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.3257*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9718 (0.4603, 8.4472)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3604
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (10.71)	5 (13.89)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3865 (0.3463, 5.5518)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.6443
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4328 (0.2938, 6.9863)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6564
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0372 (-0.1533, 0.2277)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.7020

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (7.89)	9 (23.08)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.6823 (0.7986, 9.0095)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1105
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.2508 (0.7947, 13.2981)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1010
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1527 (0.0023, 0.3031)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0466

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (21.74)	2 (9.52)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3613 (0.0763, 1.7110)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1995*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2712 (0.0398, 1.8499)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1828
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (5.71)	6 (17.65)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.8505 (0.8766, 16.9131)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0742*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.2342 (0.8389, 32.6592)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0764
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (23.08)	5 (19.23)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6558 (0.2402, 1.7908)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4105*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5534 (0.1250, 2.4503)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.4358
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (3.85)	7 (28.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		6.9199 (1.0204, 46.9268)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0476*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		9.1595 (0.9873, 84.9763)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0513
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (20.00)	4 (11.43)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4663 (0.1465, 1.4839)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1964
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4569 (0.1134, 1.8415)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2707
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (14.29)	9 (20.93)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1988 (0.4757, 3.0212)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7007
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4093 (0.4528, 4.3859)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.5537
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (8.33)	2 (11.76)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		8.7339 (0.7822, 97.5175)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0783*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		22.3187 (0.2039, 2442.8727)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1949
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (21.21)	9 (37.50)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5522 (0.6945, 3.4694)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2840
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1570 (0.6157, 7.5567)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2295
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (10.71)	7 (19.44)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7874 (0.5004, 6.3846)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.3713
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9960 (0.4374, 9.1076)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3722
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0455 (-0.1376, 0.2286)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.6264

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	9 (23.68)	14 (35.90)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4385 (0.7082, 2.9219)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.3146
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.6946 (0.6193, 4.6372)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3044
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1154 (-0.0835, 0.3143)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.2556

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (4.35)	2 (9.52)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.6253 (0.2435, 28.3069)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4263*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.9877 (0.2335, 38.2232)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.4000
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (14.29)	8 (23.53)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3281 (0.4575, 3.8553)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.6018
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5319 (0.4260, 5.5084)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.5136
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (19.23)	8 (30.77)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.2924 (1.0000, 5.2547)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0500*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.0781 (0.9000, 28.6535)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0657
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (11.54)	6 (24.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8769 (0.5455, 6.4581)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.3180
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.3319 (0.4534, 11.9944)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3109
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (20.00)	10 (28.57)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4119 (0.6240, 3.1948)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4077
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.6337 (0.5234, 5.0990)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3980
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0771 (-0.1106, 0.2648)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.4208

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	8 (16.33)	14 (32.56)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8805 (0.8970, 3.9423)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0945
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.6473 (0.9304, 7.5326)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0680
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (16.67)	2 (11.76)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4927 (0.0839, 2.8940)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4333*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3912 (0.0383, 3.9997)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.4288
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (30.30)	8 (33.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3673 (0.6169, 3.0307)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4411
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2661 (0.3949, 4.0589)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6914
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0362 (-0.2140, 0.2864)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.7768

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (7.14)	13 (36.11)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.2403 (1.0267, 17.5130)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0459*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.9278 (1.1514, 30.5186)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0333
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (18.42)	13 (33.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8319 (0.8216, 4.0845)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1389
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.3166 (0.7958, 6.7442)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1233
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1769 (-0.0234, 0.3772)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0835

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (21.74)	8 (38.10)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4870 (0.5907, 3.7431)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.3996*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9430 (0.4543, 8.3110)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3704
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (20.00)	10 (29.41)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2053 (0.5259, 2.7623)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.6590
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3008 (0.4048, 4.1797)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6588
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0379 (-0.1619, 0.2377)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.7098

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (19.23)	11 (42.31)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9562 (0.8038, 4.7606)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1392*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.7793 (0.7563, 10.2136)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1237
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2100 (-0.0253, 0.4454)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0802

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (15.38)	7 (28.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9047 (0.6294, 5.7642)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2541
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.4558 (0.5784, 10.4261)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2233
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1513 (-0.0863, 0.3889)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.2121

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	8 (22.86)	14 (40.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6967 (0.8300, 3.4684)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1473*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.3114 (0.7838, 6.8165)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1289
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1659 (-0.0387, 0.3705)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.1120

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	9 (18.37)	15 (34.88)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8514 (0.9043, 3.7906)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0920
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.3058 (0.8791, 6.0476)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0895
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1520 (-0.0303, 0.3343)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.1022

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (25.00)	6 (35.29)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9048 (0.2427, 3.3724)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.8815
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1322 (0.1831, 7.0022)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.8938
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0152 (-0.3322, 0.3627)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.9316

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (18.18)	4 (16.67)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8014 (0.2441, 2.6313)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7151*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7588 (0.1783, 3.2285)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7087
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (21.43)	8 (22.22)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9892 (0.3824, 2.5585)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.9821
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9604 (0.2715, 3.3979)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.9501
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0191 (-0.2269, 0.1887)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.8569

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	9 (23.68)	10 (25.64)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0548 (0.4751, 2.3416)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.8957
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0852 (0.3813, 3.0887)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.8782
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0219 (-0.1703, 0.2141)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.8232

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (13.04)	2 (9.52)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6966 (0.1267, 3.8300)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.6776
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6650 (0.0973, 4.5444)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6774
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0411 (-0.2265, 0.1442)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.6635

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (20.00)	7 (20.59)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7260 (0.2758, 1.9113)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5168
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7003 (0.1962, 2.5002)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.5833
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (19.23)	5 (19.23)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1221 (0.3482, 3.6161)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.8470
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0942 (0.2668, 4.4883)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.9005
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0087 (-0.2214, 0.2041)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.9363

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (15.38)	7 (28.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5311 (0.4714, 4.9731)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4785
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7821 (0.4243, 7.4846)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.4301
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1038 (-0.1231, 0.3308)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.3698

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	8 (22.86)	5 (14.29)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6559 (0.2426, 1.7730)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4058
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5478 (0.1550, 1.9365)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3502
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	11 (22.45)	9 (20.93)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9454 (0.4361, 2.0494)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.8869
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9059 (0.3256, 2.5206)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.8499
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (8.33)	3 (17.65)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3207 (0.1504, 11.5982)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.8019*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3961 (0.1090, 17.8818)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7976
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 33	N = 24
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
- [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
- For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 28	N = 36
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (10.53)	7 (17.95)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7656 (0.5658, 5.5094)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.3275
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0252 (0.5313, 7.7202)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3013
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (8.70)	1 (4.76)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6428 (0.0635, 6.5075)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7083
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6048 (0.0492, 7.4402)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6946
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (17.14)	4 (11.76)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6716 (0.2037, 2.2142)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5130
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6101 (0.1494, 2.4911)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.4912
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	0	4 (15.38)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	-
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Male

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 26	N = 25
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Female

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 35	N = 35
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
- [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
- For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (8.16)	7 (16.28)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0516 (0.6510, 6.4659)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2198
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2873 (0.6091, 8.5894)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2204
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (16.67)	1 (5.88)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1619 (0.2820, 4.7868)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.8354*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0743 (0.0307, 37.6158)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.9685
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	8 (24.24)	5 (20.83)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8253 (0.3112, 2.1888)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.6996
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7524 (0.2057, 2.7515)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6672
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0728 (-0.3186, 0.1730)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.5615

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (7.14)	3 (8.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2977 (0.2212, 7.6120)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7728*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3361 (0.1952, 9.1471)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7678
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (15.79)	8 (20.51)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2583 (0.4780, 3.3119)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.6418
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3317 (0.4100, 4.3256)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6336
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0466 (-0.1242, 0.2174)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.5927

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (17.39)	0
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	-
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (11.43)	6 (17.65)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3536 (0.4010, 4.5694)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.6257
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3958 (0.3385, 5.7550)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6445
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (23.08)	2 (7.69)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2973 (0.0729, 1.2126)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0908*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2306 (0.0379, 1.4030)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1113
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (11.54)	4 (16.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2864 (0.3221, 5.1377)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7215
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3593 (0.2424, 7.6228)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7271
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (20.00)	4 (11.43)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5549 (0.1785, 1.7250)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.3088
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4935 (0.1281, 1.9007)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3047
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	9 (18.37)	5 (11.63)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5598 (0.2039, 1.5366)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2601*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4951 (0.1443, 1.6982)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2636
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (8.33)	3 (17.65)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.1149 (0.3236, 29.9872)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.3254*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.9447 (0.2402, 64.7756)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3365
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (6.06)	4 (16.67)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.3644 (0.4704, 11.8853)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2963
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.7420 (0.4356, 17.2609)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2826
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (14.29)	6 (16.67)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2085 (0.3595, 4.0626)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7595
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2490 (0.2981, 5.2328)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7610
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0270 (-0.1543, 0.2083)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.7702

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (7.89)	8 (20.51)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.4360 (0.6922, 8.5725)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1654
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.8396 (0.6842, 11.7857)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1506
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1229 (-0.0264, 0.2722)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.1065

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (13.04)	2 (9.52)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7450 (0.1349, 4.1153)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7357
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7167 (0.1058, 4.8558)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7329
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0400 (-0.2286, 0.1486)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.6777

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (8.57)	7 (20.59)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.4366 (0.6733, 8.8175)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1747
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.8879 (0.6516, 12.7993)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1627
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1467 (-0.0308, 0.3241)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.1053

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (11.54)	3 (11.54)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8881 (0.1917, 4.1133)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.8794*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8813 (0.1480, 5.2475)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.8896
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Social
Sex = Male

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 26	N = 25
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Social
Sex = Female

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 35	N = 35
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (8.16)	7 (16.28)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8545 (0.5834, 5.8952)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2952
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0345 (0.5394, 7.6737)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2944
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (16.67)	3 (17.65)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.7243 (0.2086, 35.5796)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4446
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0084 (0.1735, 23.2542)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.5768
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	9 (27.27)	7 (29.17)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1695 (0.5206, 2.6271)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7045
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9471 (0.2778, 3.2294)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.9308
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (7.14)	7 (19.44)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.5356 (0.7936, 15.7515)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0976
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.2034 (0.7499, 23.5624)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1025
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (18.42)	12 (30.77)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6800 (0.7562, 3.7324)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2028
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.8388 (0.6247, 5.4129)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2688
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1037 (-0.0896, 0.2970)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.2931

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (17.39)	2 (9.52)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4775 (0.0936, 2.4365)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.3740
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4622 (0.0730, 2.9254)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.4123
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0764 (-0.3363, 0.1835)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.5645

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (5.71)	8 (23.53)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.0075 (1.4329, 17.4999)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0116*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.3865 (1.2945, 42.1461)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0244
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	9 (34.62)	6 (23.08)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8756 (0.3652, 2.0994)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7660
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5572 (0.1510, 2.0557)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3799
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (11.54)	7 (28.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9839 (0.5911, 6.6582)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2674*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.4749 (0.5111, 11.9848)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2602
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	8 (22.86)	7 (20.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8685 (0.3508, 2.1502)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7606
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8346 (0.2648, 2.6301)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7575
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0329 (-0.2357, 0.1700)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.7507

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (20.41)	11 (25.58)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2490 (0.6023, 2.5899)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5502
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2083 (0.4402, 3.3166)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7133
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0443 (-0.1174, 0.2060)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.5912

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (8.33)	3 (17.65)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		22.6436 (1.9505, 262.8768)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0126*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		17654.5449 (0.0508, 6132043575.5)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1330
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $> 90\%$) [1]	0.1210
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥ 30 kg) [2]	0.0539
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥ 10) [1]	0.4267
Sex (Male vs. Female) [1]	0.0829
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.4433

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Body

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $> 90\%$) [1]	0.4315
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥ 30 kg) [2]	0.1162
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥ 10) [1]	0.5872
Sex (Male vs. Female) [1]	0.7075
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.5858

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.4973
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.6325
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.4146
Sex (Male vs. Female) [1]	0.7688
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.8629

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Eat

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.2252
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.3776
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.9285
Sex (Male vs. Female) [1]	0.3075
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.0220

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.9485
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.1726
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.6779
Sex (Male vs. Female) [1]	0.1470
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.4047

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $> 90\%$) [1]	0.6941
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥ 30 kg) [2]	0.8495
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥ 10) [1]	0.7037
Sex (Male vs. Female) [1]	0.0896
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.2184

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Physical

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $> 90\%$) [1]	0.9460
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥ 30 kg) [2]	0.0648
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥ 10) [1]	0.3276
Sex (Male vs. Female) [1]	0.4519
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.1375

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: School

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $> 90\%$) [1]	0.7401
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥ 30 kg) [2]	0.3196
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥ 10) [1]	0.5303
Sex (Male vs. Female) [1]	0.6876
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.0353

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline ($\leq 90\%$ vs. $> 90\%$) [1]	0.6572
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥ 30 kg) [2]	0.0317
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥ 10) [1]	0.2176
Sex (Male vs. Female) [1]	0.5099
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.3688

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Vitality

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.9163
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.2858
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.9230
Sex (Male vs. Female) [1]	0.0592
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.8818

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
Full Analysis Set
Domain: Weight

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.1600
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.3278
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.0903
Sex (Male vs. Female) [1]	0.1964
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.7759

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.
- [2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	78.11 (14.43)	86.30 (13.08)
	Median	77.78	88.33
	Min, max	50.00, 100.00	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	82.42 (11.58)	95.28 (5.76)
	Median	84.72	95.83
	Min, max	48.61, 97.22	79.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	4.31 (12.76)	8.98 (11.54)
	Median	4.17	5.56
	Min, max	-13.89, 37.50	-6.94, 37.50
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	80.64 (16.20)	94.83 (6.14)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	2.53 (15.03)	8.16 (9.40)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 33.33	0.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	82.49 (13.04)	94.91 (7.31)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	4.38 (12.94)	8.61 (13.58)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-16.67, 33.33	-16.67, 33.33
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	82.83 (15.67)	97.05 (5.80)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	4.71 (18.27)	10.39 (12.05)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 50.00	-5.56, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	84.30 (15.63)	95.89 (6.32)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	6.16 (17.72)	9.23 (13.33)
	Median	5.56	5.56
	Min, max	-33.33, 50.00	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	90.08 (13.97)	84.88 (14.34)
	Median	94.44	88.89
	Min, max	55.56, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	87.14 (13.47)	95.48 (4.20)
	Median	93.06	96.39
	Min, max	55.56, 100.00	81.94, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-2.94 (11.31)	10.61 (13.23)
	Median	-2.78	5.56
	Min, max	-33.33, 25.00	-3.70, 61.11
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	83.53 (19.57)	95.96 (4.34)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	33.33, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-6.55 (17.51)	11.08 (13.67)
	Median	-2.78	11.11
	Min, max	-61.11, 27.78	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	87.50 (16.33)	92.10 (10.31)
	Median	94.44	94.44
	Min, max	50.00, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-2.58 (12.24)	7.22 (13.56)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 22.22	-11.11, 55.56
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	90.28 (16.33)	97.69 (5.21)
	Median	94.44	100.00
	Min, max	27.78, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	0.20 (14.22)	12.81 (15.13)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-38.89, 38.89	-16.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	87.26 (16.74)	96.35 (6.59)
	Median	93.89	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	72.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	-2.82 (17.98)	11.75 (14.99)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-66.67, 33.33	-5.56, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	84.94 (14.83)	86.75 (13.59)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	50.00, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	82.61 (13.74)	95.77 (4.37)
	Median	85.42	95.83
	Min, max	48.61, 100.00	79.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-2.33 (9.66)	9.02 (12.90)
	Median	-2.08	5.56
	Min, max	-33.33, 22.22	-6.94, 61.11
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	79.39 (18.85)	95.64 (5.27)
	Median	86.11	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-5.56 (16.13)	8.89 (12.26)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-61.11, 22.22	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	83.63 (15.60)	94.84 (7.48)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-1.32 (11.51)	8.09 (14.44)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 27.78	-16.67, 55.56
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	82.89 (18.73)	97.26 (5.84)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	27.78, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-2.05 (14.92)	10.51 (14.34)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-38.89, 33.33	-16.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	85.06 (18.40)	95.47 (7.17)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	72.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	-0.28 (17.09)	8.92 (13.94)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-66.67, 27.78	-11.11, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	81.40 (16.21)	83.02 (14.06)
	Median	83.33	88.89
	Min, max	50.00, 100.00	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	87.86 (9.88)	94.71 (5.65)
	Median	88.89	97.22
	Min, max	59.72, 98.61	81.94, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	6.46 (14.92)	11.69 (11.83)
	Median	5.56	6.94
	Min, max	-18.06, 37.50	-1.39, 37.50
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	86.23 (15.16)	95.28 (4.86)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	33.33, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	4.83 (15.92)	12.00 (12.07)
	Median	5.56	11.11
	Min, max	-27.78, 33.33	-5.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	86.71 (13.27)	90.21 (11.51)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	50.00, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	5.31 (14.46)	7.20 (11.77)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-16.67, 33.33	-11.11, 33.33
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	91.79 (9.00)	97.78 (4.56)
	Median	94.44	100.00
	Min, max	66.67, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	10.39 (16.52)	14.50 (13.11)
	Median	11.11	11.11
	Min, max	-11.11, 50.00	0.00, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	86.71 (11.93)	97.50 (4.59)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	55.56, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	5.31 (19.85)	14.22 (14.64)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 50.00	0.00, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (13.87)	86.90 (14.19)
	Median	94.44	88.89
	Min, max	55.56, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	86.17 (13.08)	94.79 (4.91)
	Median	91.67	95.42
	Min, max	55.56, 100.00	79.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-2.72 (10.41)	7.90 (12.89)
	Median	-2.78	4.17
	Min, max	-33.33, 23.61	-6.94, 61.11
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (19.85)	95.33 (5.13)
	Median	94.44	94.44
	Min, max	33.33, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-5.56 (17.36)	8.43 (12.37)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-61.11, 27.78	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	86.67 (16.57)	91.83 (10.44)
	Median	94.44	94.44
	Min, max	44.44, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-2.22 (11.92)	4.93 (14.06)
	Median	0.00	0.56
	Min, max	-33.33, 27.78	-16.67, 55.56
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	88.73 (15.57)	96.37 (6.26)
	Median	94.44	100.00
	Min, max	27.78, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-0.16 (13.84)	9.48 (14.34)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 38.89	-16.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	86.24 (16.86)	95.79 (6.22)
	Median	91.11	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	-2.81 (17.68)	9.12 (15.06)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-66.67, 33.33	-11.11, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	76.50 (14.51)	83.55 (13.19)
	Median	77.78	83.33
	Min, max	50.00, 100.00	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	82.46 (11.84)	96.20 (4.72)
	Median	84.72	97.22
	Min, max	48.61, 97.22	83.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	5.97 (13.63)	12.65 (11.68)
	Median	5.56	11.11
	Min, max	-16.67, 37.50	-3.06, 37.50
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	80.13 (14.59)	95.78 (5.14)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	3.63 (14.48)	12.00 (11.86)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-27.78, 33.33	-5.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	82.26 (11.66)	95.04 (7.26)
	Median	86.11	100.00
	Min, max	61.11, 100.00	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	5.77 (13.19)	11.50 (11.92)
	Median	5.56	11.11
	Min, max	-11.11, 33.33	-6.67, 33.33
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	82.91 (16.92)	98.89 (3.59)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	6.41 (19.29)	15.11 (12.98)
	Median	11.11	11.11
	Min, max	-38.89, 50.00	0.00, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	84.98 (15.31)	96.67 (6.80)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	72.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	8.31 (17.36)	12.89 (13.20)
	Median	5.56	11.11
	Min, max	-22.22, 50.00	0.00, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	85.90 (13.72)	81.33 (15.79)
	Median	86.11	83.33
	Min, max	50.00, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	84.60 (12.58)	94.59 (5.15)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	48.61, 98.61	79.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.30 (8.97)	13.26 (15.16)
	Median	-2.78	8.33
	Min, max	-18.06, 23.61	-5.56, 61.11
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	82.69 (14.85)	94.40 (5.08)
	Median	83.33	94.44
	Min, max	44.44, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-3.21 (15.09)	13.07 (13.89)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-44.44, 27.78	-5.56, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	87.39 (13.20)	91.29 (11.56)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	50.00, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	1.50 (9.50)	9.96 (17.46)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-16.67, 27.78	-16.67, 55.56
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	84.40 (17.21)	97.11 (5.35)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.50 (13.01)	15.78 (16.09)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 16.67	-5.56, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	84.22 (17.47)	95.56 (5.78)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.78 (13.96)	14.22 (16.67)
	Median	-5.56	5.56
	Min, max	-33.33, 22.22	0.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	81.90 (16.41)	88.38 (11.45)
	Median	88.89	93.33
	Min, max	50.00, 100.00	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	84.58 (12.80)	95.98 (4.59)
	Median	86.11	97.22
	Min, max	55.56, 100.00	83.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	2.68 (14.56)	7.60 (9.76)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 37.50	-6.94, 37.50
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	81.43 (19.80)	96.34 (5.03)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	-0.48 (17.95)	7.65 (10.38)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-61.11, 33.33	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	82.86 (15.68)	94.60 (7.06)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	44.44, 100.00	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	0.95 (15.21)	6.22 (9.68)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 33.33	-16.67, 33.33
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	87.62 (15.66)	97.68 (5.51)
	Median	94.44	100.00
	Min, max	27.78, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	5.71 (18.35)	8.99 (11.56)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-38.89, 50.00	-16.67, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	86.80 (15.18)	96.63 (6.94)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	72.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	4.61 (20.65)	8.11 (11.77)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-66.67, 50.00	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	81.52 (16.05)	85.76 (14.14)
	Median	83.33	88.89
	Min, max	50.00, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	83.99 (12.75)	96.39 (3.58)
	Median	86.11	97.22
	Min, max	48.61, 100.00	83.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	2.47 (12.14)	10.63 (13.47)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-18.06, 37.50	-6.94, 61.11
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	81.52 (17.47)	95.82 (4.86)
	Median	88.89	97.22
	Min, max	33.33, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	0.00 (15.47)	9.87 (12.70)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-44.44, 33.33	-11.11, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	84.35 (15.20)	94.81 (7.42)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	2.83 (12.43)	9.04 (14.96)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-22.22, 33.33	-16.67, 55.56
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	84.92 (17.60)	98.65 (3.88)
	Median	94.44	100.00
	Min, max	27.78, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	3.40 (17.82)	12.70 (14.66)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-38.89, 50.00	-16.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	85.60 (14.83)	97.43 (5.43)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	72.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	3.92 (17.32)	11.68 (14.88)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 50.00	-11.11, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	92.13 (7.66)	84.64 (13.11)
	Median	94.44	88.89
	Min, max	77.78, 100.00	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	87.04 (12.21)	92.89 (6.59)
	Median	90.97	94.44
	Min, max	55.56, 98.61	79.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-5.09 (12.91)	8.25 (9.80)
	Median	-3.47	4.17
	Min, max	-33.33, 9.72	-1.39, 30.56
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.80 (19.46)	94.77 (5.72)
	Median	91.67	94.44
	Min, max	33.33, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-8.33 (20.45)	10.13 (11.15)
	Median	-5.56	11.11
	Min, max	-61.11, 11.11	-5.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	86.57 (13.07)	89.22 (12.18)
	Median	88.89	94.44
	Min, max	61.11, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-5.56 (13.61)	4.58 (8.15)
	Median	-2.78	0.00
	Min, max	-33.33, 11.11	-5.56, 22.22
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	91.67 (7.30)	94.44 (7.35)
	Median	94.44	100.00
	Min, max	77.78, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-0.46 (9.90)	9.80 (12.19)
	Median	-2.78	5.56
	Min, max	-16.67, 16.67	0.00, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	86.11 (21.12)	93.14 (7.74)
	Median	94.44	94.44
	Min, max	22.22, 100.00	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-6.02 (20.44)	8.50 (12.90)
	Median	-2.78	5.56
	Min, max	-66.67, 16.67	-5.56, 38.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	75.42 (25.87)	76.39 (21.56)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	78.03 (20.57)	83.68 (18.08)
	Median	83.33	90.28
	Min, max	25.00, 100.00	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	2.61 (16.94)	7.29 (18.66)
	Median	0.00	1.39
	Min, max	-30.56, 38.89	-33.33, 47.22
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	81.14 (21.42)	79.71 (26.30)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	5.72 (20.25)	3.86 (24.98)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-77.78, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	79.46 (24.08)	83.80 (20.97)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	4.04 (16.39)	7.41 (20.37)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	78.11 (23.49)	85.02 (19.42)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	2.69 (22.23)	9.18 (21.10)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	74.55 (24.54)	85.51 (21.82)
	Median	77.78	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	-1.79 (21.68)	9.66 (24.23)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-55.56, 44.44	-44.44, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	88.10 (14.48)	80.25 (18.23)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	55.56, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	89.98 (12.20)	88.25 (13.42)
	Median	93.06	91.67
	Min, max	58.33, 100.00	38.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	1.88 (11.81)	8.00 (11.06)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-16.67, 44.44	-16.67, 30.56
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	90.08 (12.22)	86.42 (14.57)
	Median	100.00	88.89
	Min, max	66.67, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	1.98 (13.88)	6.17 (11.71)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (13.86)	89.81 (15.34)
	Median	94.44	94.44
	Min, max	55.56, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	0.79 (12.44)	9.57 (14.58)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44	-22.22, 33.33
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	90.87 (13.20)	88.89 (15.94)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	55.56, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (11.95)	8.64 (13.83)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-11.11, 44.44	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	90.08 (16.38)	87.94 (16.03)
	Median	100.00	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	1.98 (16.02)	7.30 (13.46)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	80.12 (23.42)	79.20 (20.26)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	83.63 (17.15)	85.38 (17.37)
	Median	87.50	91.67
	Min, max	47.22, 100.00	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	3.51 (15.32)	6.17 (15.70)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-25.00, 44.44	-33.33, 36.11
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	88.01 (15.15)	82.05 (22.74)
	Median	94.44	88.89
	Min, max	55.56, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	7.89 (17.88)	2.85 (19.03)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-77.78, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	83.04 (21.10)	86.61 (19.28)
	Median	94.44	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	2.92 (14.99)	7.41 (16.78)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-33.33, 33.33
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (19.80)	85.47 (18.23)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	3.22 (18.97)	6.27 (16.87)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	81.48 (22.22)	87.43 (18.84)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	0.31 (20.83)	7.89 (20.65)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-55.56, 44.44	-44.44, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	83.09 (20.34)	77.78 (18.59)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (20.05)	88.36 (11.27)
	Median	88.89	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	61.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	0.24 (13.68)	10.58 (11.54)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-30.56, 22.22	-2.78, 47.22
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	80.68 (22.02)	87.22 (13.13)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	-2.42 (15.34)	10.00 (14.82)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	85.02 (19.71)	88.89 (15.32)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	1.93 (14.47)	11.11 (17.57)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 33.33	-11.11, 66.67
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	85.02 (21.61)	91.11 (15.12)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	1.93 (16.97)	13.89 (16.07)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 33.33	-11.11, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	82.61 (22.92)	86.11 (17.98)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	-0.48 (16.57)	8.89 (13.29)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	85.08 (20.51)	78.43 (20.46)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	86.59 (15.86)	86.33 (14.88)
	Median	91.67	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	38.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	1.51 (14.34)	7.90 (12.61)
	Median	0.00	6.94
	Min, max	-27.78, 44.44	-16.67, 36.11
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	87.94 (15.09)	86.60 (14.93)
	Median	100.00	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	2.86 (19.87)	8.17 (14.29)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	86.03 (19.87)	85.29 (19.09)
	Median	100.00	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	0.95 (13.30)	6.86 (16.42)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-22.22, 44.44	-33.33, 33.33
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	87.94 (16.69)	86.93 (16.74)
	Median	100.00	94.44
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	2.86 (15.79)	8.50 (13.69)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 55.56	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	85.29 (19.67)	86.53 (17.07)
	Median	100.00	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	-0.98 (17.38)	7.74 (15.59)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	76.07 (23.66)	79.06 (18.68)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	79.38 (20.38)	86.54 (16.51)
	Median	84.72	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	3.31 (15.38)	7.48 (16.79)
	Median	2.78	2.78
	Min, max	-30.56, 36.11	-33.33, 47.22
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	81.62 (21.53)	80.00 (25.26)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	5.56 (14.14)	1.33 (21.59)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-77.78, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	80.77 (21.21)	90.17 (16.13)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	4.70 (16.38)	11.11 (17.78)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 33.33	-22.22, 66.67
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	78.63 (23.71)	88.00 (18.40)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	2.56 (21.15)	9.33 (20.71)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	77.33 (25.15)	87.56 (20.37)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	1.33 (21.59)	8.89 (21.75)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-55.56, 44.44	-44.44, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	84.62 (21.10)	82.22 (17.57)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	85.15 (17.19)	87.56 (17.64)
	Median	91.67	94.44
	Min, max	47.22, 100.00	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	0.53 (10.60)	5.33 (15.57)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-27.78, 22.22	-33.33, 30.56
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	85.90 (17.65)	83.11 (23.60)
	Median	94.44	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	1.28 (17.02)	0.89 (21.50)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-77.78, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	86.75 (17.50)	90.22 (16.14)
	Median	94.44	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	2.14 (10.43)	8.00 (15.88)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22	-22.22, 33.33
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	83.76 (20.42)	89.78 (18.12)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	44.44, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-0.85 (9.90)	7.56 (15.29)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	85.33 (19.17)	87.11 (20.71)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-0.89 (13.95)	4.89 (18.72)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-44.44, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	78.73 (22.93)	76.19 (20.72)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	82.30 (18.95)	85.61 (13.93)
	Median	86.11	88.89
	Min, max	25.00, 100.00	38.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	3.57 (17.16)	9.42 (13.54)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-30.56, 44.44	-13.89, 47.22
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	84.76 (18.88)	84.31 (17.33)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	6.03 (17.95)	8.50 (14.23)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 66.67	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	81.59 (22.38)	85.40 (19.01)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	2.86 (17.33)	9.21 (17.97)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	84.13 (20.57)	85.62 (16.76)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	5.40 (22.12)	9.80 (18.10)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-44.44, 55.56	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	79.41 (24.33)	86.87 (16.77)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	0.65 (22.38)	10.77 (17.89)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-55.56, 44.44	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	79.82 (23.09)	77.52 (20.79)
	Median	88.89	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	83.45 (18.62)	86.02 (17.23)
	Median	88.89	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	3.63 (14.81)	8.51 (16.33)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-30.56, 44.44	-33.33, 47.22
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	85.49 (18.59)	83.60 (22.25)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	5.67 (17.44)	6.35 (20.11)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-77.78, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	82.77 (21.28)	86.05 (20.01)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	2.95 (15.51)	8.53 (18.44)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	84.58 (20.01)	87.04 (18.51)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	4.76 (18.43)	9.79 (18.40)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-44.44, 55.56	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	82.03 (23.35)	87.26 (20.12)
	Median	88.89	100.00
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	1.42 (18.91)	9.76 (20.82)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-55.56, 44.44	-44.44, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	87.04 (17.62)	81.70 (16.17)
	Median	94.44	77.78
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.80 (16.74)	87.42 (10.12)
	Median	91.67	88.89
	Min, max	50.00, 100.00	61.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-3.24 (13.39)	5.72 (7.89)
	Median	-2.78	5.56
	Min, max	-27.78, 22.22	-2.78, 22.22
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	84.26 (17.38)	84.31 (13.64)
	Median	83.33	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.78 (17.16)	2.61 (10.78)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-11.11, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	87.96 (16.72)	90.85 (10.57)
	Median	100.00	88.89
	Min, max	55.56, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.93 (11.07)	9.15 (13.17)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 22.22	-11.11, 33.33
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	81.48 (22.39)	88.24 (14.42)
	Median	94.44	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-5.56 (14.60)	6.54 (12.46)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 11.11	-22.22, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	81.48 (18.55)	86.27 (13.91)
	Median	83.33	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-5.56 (19.82)	4.58 (9.67)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-11.11, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	68.69 (19.14)	75.93 (24.23)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	73.01 (14.71)	85.42 (13.44)
	Median	75.00	88.89
	Min, max	25.00, 100.00	38.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	4.32 (10.79)	9.49 (19.59)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-13.89, 33.33	-19.44, 80.56
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	73.06 (17.13)	85.02 (17.60)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	4.38 (11.43)	9.66 (21.00)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-11.11, 33.33	-22.22, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	73.40 (18.41)	85.65 (13.30)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	4.71 (15.47)	9.72 (21.31)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 55.56	-33.33, 77.78
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	71.72 (15.74)	85.51 (13.99)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	3.03 (11.21)	10.14 (22.20)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22	-11.11, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	74.19 (16.33)	85.02 (17.60)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	5.73 (15.68)	9.66 (20.73)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44	-22.22, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	73.41 (21.88)	76.54 (18.74)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	75.69 (15.63)	81.79 (13.95)
	Median	77.78	84.72
	Min, max	30.56, 97.22	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	2.28 (15.53)	5.25 (13.91)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-25.00, 38.89	-27.78, 44.44
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	77.38 (16.42)	80.25 (17.64)
	Median	77.78	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	3.97 (16.62)	3.70 (14.05)
	Median	5.56	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	73.81 (18.69)	82.41 (15.57)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	0.40 (18.27)	5.86 (16.69)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 44.44
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	76.98 (19.81)	84.26 (13.64)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	3.57 (20.30)	7.72 (15.45)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	74.60 (17.85)	80.00 (15.90)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	1.19 (17.20)	3.49 (16.56)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-44.44, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	72.81 (20.29)	76.35 (20.42)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	74.00 (14.60)	82.34 (15.72)
	Median	76.39	88.89
	Min, max	25.00, 100.00	38.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	1.19 (12.36)	5.98 (12.66)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-25.00, 38.89	-19.44, 36.11
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	73.98 (17.19)	80.34 (19.82)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	1.17 (13.12)	3.99 (14.75)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	74.27 (17.35)	83.76 (15.89)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	1.46 (16.78)	7.41 (15.37)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 55.56	-33.33, 44.44
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	73.98 (18.13)	84.05 (15.04)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	1.17 (15.24)	7.69 (13.76)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	74.07 (15.02)	80.99 (18.79)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	1.23 (14.97)	4.68 (15.20)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	67.63 (20.63)	76.19 (22.30)
	Median	66.67	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	74.64 (16.16)	84.92 (9.15)
	Median	75.00	86.11
	Min, max	30.56, 100.00	72.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	7.00 (13.76)	8.73 (21.98)
	Median	2.78	2.78
	Min, max	-22.22, 30.56	-27.78, 80.56
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	76.81 (16.38)	85.56 (12.01)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	9.18 (14.08)	10.00 (20.99)
	Median	11.11	5.56
	Min, max	-11.11, 33.33	-22.22, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	72.46 (20.34)	83.60 (12.48)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	4.83 (17.03)	7.41 (23.92)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-33.33, 77.78
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	74.40 (17.55)	86.11 (10.74)
	Median	77.78	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	6.76 (16.66)	10.56 (25.10)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-22.22, 44.44	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	74.88 (19.88)	83.89 (11.67)
	Median	77.78	83.33
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	7.25 (18.23)	8.33 (23.60)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 44.44	-44.44, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	71.43 (20.40)	74.51 (20.93)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	74.29 (14.72)	79.49 (15.43)
	Median	75.00	84.72
	Min, max	30.56, 100.00	38.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	2.86 (14.61)	4.98 (13.96)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-25.00, 38.89	-27.78, 36.11
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	75.56 (15.43)	76.80 (19.98)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	4.13 (15.02)	2.29 (14.67)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	73.33 (17.71)	80.07 (16.36)
	Median	77.78	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	1.90 (18.76)	5.56 (17.78)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 55.56	-33.33, 44.44
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	74.92 (18.15)	81.70 (14.70)
	Median	77.78	83.33
	Min, max	11.11, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	3.49 (18.23)	7.19 (15.20)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	73.53 (17.73)	79.12 (18.99)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	1.96 (16.52)	4.71 (17.57)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-44.44, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	70.09 (20.79)	78.63 (21.06)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	74.18 (15.84)	88.14 (9.38)
	Median	76.39	88.89
	Min, max	25.00, 100.00	72.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	4.10 (10.99)	9.51 (19.10)
	Median	1.39	6.94
	Min, max	-13.89, 30.56	-16.67, 80.56
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	74.36 (18.80)	89.33 (10.38)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	4.27 (12.60)	11.11 (19.25)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-11.11, 33.33	-22.22, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	73.93 (19.61)	88.46 (10.65)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	3.85 (14.03)	9.83 (19.71)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 33.33	-22.22, 77.78
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	73.08 (17.55)	88.89 (11.11)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	2.99 (12.40)	10.67 (21.87)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 22.22	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	75.56 (16.04)	85.78 (12.22)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	5.78 (16.39)	7.56 (19.70)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-11.11, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	72.65 (23.36)	82.67 (15.41)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	73.08 (19.34)	84.78 (11.57)
	Median	77.78	86.11
	Min, max	25.00, 100.00	63.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	0.43 (11.19)	2.11 (12.22)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-27.78, 33.33
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	73.93 (19.86)	85.33 (13.88)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	1.28 (10.10)	2.67 (12.12)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	74.79 (20.01)	84.44 (14.70)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	2.14 (16.64)	1.78 (15.61)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56	-33.33, 33.33
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	72.22 (22.93)	86.67 (12.42)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-0.43 (13.51)	4.00 (15.00)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	71.56 (21.30)	82.67 (15.41)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.33 (14.46)	0.00 (15.71)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-44.44, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	69.52 (18.15)	71.75 (23.24)
	Median	66.67	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	75.11 (11.15)	82.14 (15.19)
	Median	75.00	86.11
	Min, max	52.78, 97.22	38.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	5.58 (14.12)	10.40 (18.21)
	Median	5.56	8.33
	Min, max	-25.00, 38.89	-19.44, 80.56
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	75.87 (14.38)	79.74 (19.81)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	6.35 (16.01)	8.50 (19.92)
	Median	11.11	11.11
	Min, max	-33.33, 33.33	-22.22, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	72.70 (17.33)	83.17 (14.85)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	3.17 (17.16)	11.43 (19.71)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 77.78
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	75.56 (12.87)	83.33 (14.54)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	6.03 (17.12)	12.09 (19.79)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	76.47 (12.76)	81.48 (17.71)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	7.19 (17.06)	10.44 (19.23)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44	-22.22, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	70.52 (21.82)	77.00 (23.05)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	73.49 (16.22)	83.20 (15.10)
	Median	75.00	88.89
	Min, max	25.00, 100.00	38.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	2.97 (13.76)	6.20 (16.13)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-25.00, 38.89	-19.44, 80.56
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	74.38 (17.89)	81.75 (19.76)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	3.85 (14.44)	5.03 (17.90)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-22.22, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	73.24 (18.69)	83.98 (15.20)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	2.72 (17.65)	6.98 (18.31)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 55.56	-33.33, 77.78
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	73.24 (19.50)	84.92 (14.27)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	2.72 (16.44)	8.20 (18.54)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	73.29 (18.04)	81.57 (18.02)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	2.84 (16.94)	4.88 (16.68)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	72.22 (13.81)	74.51 (14.57)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	55.56, 88.89	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.31 (8.85)	83.33 (9.92)
	Median	79.17	83.33
	Min, max	58.33, 91.67	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	5.09 (10.31)	8.82 (17.41)
	Median	2.78	2.78
	Min, max	-8.33, 25.00	-27.78, 44.44
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (11.61)	83.01 (11.19)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	55.56, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	5.56 (12.08)	8.50 (15.48)
	Median	11.11	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (17.81)	83.01 (13.67)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (13.50)	8.50 (19.85)
	Median	5.56	11.11
	Min, max	-22.22, 22.22	-33.33, 44.44
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (6.70)	84.31 (12.46)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	66.67, 88.89	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	5.56 (13.81)	9.80 (17.95)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-11.11, 33.33	-22.22, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	78.70 (11.07)	83.01 (13.10)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	55.56, 88.89	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	6.48 (14.57)	8.50 (22.41)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 33.33	-44.44, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	22 (91.67)
	Mean (SD)	70.20 (30.55)	87.12 (21.16)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	73.36 (22.99)	88.72 (11.23)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	29.17, 100.00	58.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	22 (91.67)
	Mean (SD)	3.16 (21.75)	1.14 (20.26)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-45.83, 41.67	-25.00, 66.67
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	76.26 (26.69)	89.86 (15.68)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	21 (87.50)
	Mean (SD)	6.06 (28.20)	3.17 (22.12)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 100.00	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	72.73 (27.26)	90.97 (15.53)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	22 (91.67)
	Mean (SD)	2.53 (22.49)	3.03 (20.34)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	73.74 (22.83)	88.41 (16.23)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	21 (87.50)
	Mean (SD)	3.54 (26.60)	2.38 (21.27)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 66.67	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	71.51 (30.18)	84.06 (19.77)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	21 (87.50)
	Mean (SD)	2.15 (24.62)	-3.97 (31.58)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00	-50.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (22.22)	74.54 (24.07)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	83.04 (17.75)	83.72 (19.29)
	Median	87.50	91.67
	Min, max	33.33, 100.00	29.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-0.30 (15.91)	9.18 (17.55)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-45.83, 33.33	-25.00, 58.33
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	84.52 (18.10)	83.80 (22.36)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	50.00, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	1.19 (15.67)	9.26 (18.01)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-33.33, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	85.12 (19.43)	81.94 (20.85)
	Median	91.67	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	1.79 (18.34)	7.41 (21.62)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-50.00, 66.67
Week 16	n (%)	28 (100.00)	34 (94.44)
	Mean (SD)	79.76 (24.99)	85.29 (21.62)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	34 (94.44)
	Mean (SD)	-3.57 (23.73)	10.29 (21.72)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-83.33, 33.33	-33.33, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	82.74 (21.02)	84.29 (21.37)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	-0.60 (19.50)	9.52 (19.08)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	37 (94.87)
	Mean (SD)	71.49 (27.65)	78.83 (22.45)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	74.67 (20.17)	85.04 (15.90)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	33.33, 100.00	29.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	37 (94.87)
	Mean (SD)	3.18 (20.88)	5.74 (19.10)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-45.83, 41.67	-25.00, 58.33
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	76.75 (22.77)	85.47 (19.19)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	37 (94.87)
	Mean (SD)	5.26 (25.14)	6.31 (20.17)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 100.00	-33.33, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	76.75 (24.06)	85.47 (19.19)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	37 (94.87)
	Mean (SD)	5.26 (20.54)	5.86 (20.87)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	71.49 (22.89)	86.32 (17.88)
	Median	75.00	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	37 (94.87)
	Mean (SD)	0.00 (29.51)	7.66 (20.64)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-83.33, 66.67	-33.33, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	74.54 (27.74)	82.89 (22.42)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	36 (92.31)
	Mean (SD)	3.70 (23.27)	2.78 (27.17)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00	-50.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	84.06 (26.34)	80.16 (26.15)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	82.97 (22.15)	86.97 (18.20)
	Median	91.67	91.67
	Min, max	29.17, 100.00	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	-1.09 (16.20)	6.81 (18.88)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-45.83, 33.33	-20.83, 66.67
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	85.51 (23.73)	87.50 (22.21)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	1.45 (20.05)	8.33 (19.12)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00	-16.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	81.16 (25.77)	85.71 (19.92)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	-2.90 (19.88)	5.56 (21.94)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33	-50.00, 66.67
Week 16	n (%)	23 (100.00)	18 (85.71)
	Mean (SD)	84.78 (23.52)	87.04 (23.26)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	18 (85.71)
	Mean (SD)	0.72 (17.03)	6.48 (24.35)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	80.43 (24.95)	86.67 (16.75)
	Median	100.00	91.67
	Min, max	16.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	-3.62 (20.07)	7.50 (21.27)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	32 (94.12)
	Mean (SD)	80.00 (22.07)	80.21 (18.18)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	78.57 (18.00)	84.93 (13.06)
	Median	83.33	87.50
	Min, max	37.50, 100.00	45.83, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	32 (94.12)
	Mean (SD)	-1.43 (19.75)	4.17 (15.77)
	Median	0.00	2.08
	Min, max	-45.83, 41.67	-25.00, 33.33
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	80.48 (18.30)	85.29 (18.24)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	32 (94.12)
	Mean (SD)	0.48 (23.74)	4.69 (18.57)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 100.00	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	79.05 (22.99)	82.35 (19.65)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	32 (94.12)
	Mean (SD)	-0.95 (20.59)	1.04 (20.27)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00	-50.00, 33.33
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	76.67 (22.94)	86.76 (15.23)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	0.00, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	32 (94.12)
	Mean (SD)	-3.33 (27.36)	6.77 (18.87)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-83.33, 66.67	-33.33, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	78.43 (24.11)	85.35 (18.05)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	31 (91.18)
	Mean (SD)	-0.98 (21.69)	3.76 (21.82)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00	-50.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	71.15 (33.52)	78.21 (29.35)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	76.76 (25.12)	86.75 (20.60)
	Median	87.50	97.92
	Min, max	29.17, 100.00	29.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	5.61 (18.06)	8.55 (22.18)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33	-25.00, 66.67
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	79.49 (29.18)	87.33 (22.71)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	8.33 (22.24)	10.00 (20.97)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-16.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	77.56 (27.06)	89.74 (18.30)
	Median	91.67	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	6.41 (20.04)	11.54 (20.96)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-16.67, 66.67
Week 16	n (%)	26 (100.00)	23 (88.46)
	Mean (SD)	76.28 (25.46)	86.23 (24.95)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	23 (88.46)
	Mean (SD)	5.13 (21.99)	7.97 (25.56)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	74.67 (30.09)	82.67 (23.80)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	3.33 (23.07)	5.33 (29.15)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00	-50.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	76.92 (30.58)	81.33 (21.15)
	Median	91.67	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	73.40 (23.31)	87.50 (14.33)
	Median	81.25	91.67
	Min, max	29.17, 100.00	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-3.53 (21.59)	6.17 (17.64)
	Median	-4.17	0.00
	Min, max	-45.83, 33.33	-25.00, 33.33
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	76.92 (25.85)	87.33 (19.41)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (22.11)	6.00 (17.92)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	75.64 (25.05)	89.33 (15.12)
	Median	75.00	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.28 (21.56)	8.00 (21.04)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00	-50.00, 33.33
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	71.79 (26.99)	90.00 (18.63)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-5.13 (29.35)	8.67 (20.48)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-83.33, 50.00	-33.33, 50.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	69.33 (25.77)	83.33 (19.84)
	Median	66.67	83.33
	Min, max	16.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-6.67 (23.07)	2.00 (24.21)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33	-50.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	33 (94.29)
	Mean (SD)	75.71 (25.67)	77.78 (25.57)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	81.07 (19.08)	84.44 (18.16)
	Median	87.50	91.67
	Min, max	33.33, 100.00	29.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	33 (94.29)
	Mean (SD)	5.36 (16.56)	6.10 (20.01)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-16.67, 41.67	-25.00, 66.67
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	82.38 (21.37)	85.29 (20.83)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	32 (91.43)
	Mean (SD)	6.67 (23.98)	7.81 (21.16)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 100.00	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	80.48 (24.42)	82.86 (21.57)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	33 (94.29)
	Mean (SD)	4.76 (19.63)	4.04 (21.26)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	35 (100.00)	32 (91.43)
	Mean (SD)	80.00 (20.93)	83.85 (20.07)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	33.33, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	30 (85.71)
	Mean (SD)	4.29 (21.52)	6.11 (22.95)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 66.67	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	82.35 (26.25)	84.85 (21.39)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	31 (88.57)
	Mean (SD)	6.37 (20.11)	6.45 (26.06)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-50.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	41 (95.35)
	Mean (SD)	78.57 (27.22)	76.83 (24.97)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	78.40 (21.54)	86.18 (16.75)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	29.17, 100.00	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	41 (95.35)
	Mean (SD)	-0.17 (19.76)	8.98 (19.86)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-45.83, 41.67	-25.00, 66.67
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	80.61 (24.38)	85.71 (20.68)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	40 (93.02)
	Mean (SD)	2.04 (23.97)	9.17 (19.95)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 100.00	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	79.59 (25.29)	86.43 (20.66)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	41 (95.35)
	Mean (SD)	1.02 (20.53)	8.94 (20.78)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00	-33.33, 66.67
Week 16	n (%)	49 (100.00)	41 (95.35)
	Mean (SD)	77.55 (22.71)	87.40 (18.17)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	39 (90.70)
	Mean (SD)	-1.02 (26.44)	10.68 (21.46)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-83.33, 66.67	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	76.60 (28.16)	84.96 (19.29)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	39 (90.70)
	Mean (SD)	-1.77 (23.11)	7.69 (27.80)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 50.00	-50.00, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (28.43)	85.29 (19.44)
	Median	66.67	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.35 (20.14)	84.56 (16.72)
	Median	75.00	91.67
	Min, max	33.33, 100.00	29.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	8.68 (15.54)	-0.74 (14.53)
	Median	4.17	-4.17
	Min, max	-8.33, 33.33	-25.00, 25.00
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (19.25)	87.25 (19.12)
	Median	75.00	100.00
	Min, max	50.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	11.11 (19.25)	1.96 (18.52)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-16.67, 50.00	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	73.61 (21.86)	83.33 (15.59)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	6.94 (20.67)	-1.96 (20.31)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-50.00, 33.33
Week 16	n (%)	12 (100.00)	16 (94.12)
	Mean (SD)	72.22 (28.72)	84.38 (23.15)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	16.67, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	16 (94.12)
	Mean (SD)	5.56 (20.52)	-1.04 (20.61)
	Median	8.33	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (20.52)	82.35 (23.91)
	Median	75.00	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	16.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	11.11 (14.79)	-2.94 (15.85)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	0.00, 33.33	-33.33, 16.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	82.83 (14.72)	86.11 (10.57)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	40.00, 100.00	60.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	82.71 (11.86)	88.33 (8.05)
	Median	85.00	90.00
	Min, max	51.67, 100.00	70.00, 96.67
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	-0.12 (11.92)	2.22 (7.33)
	Median	-3.33	1.67
	Min, max	-18.33, 28.33	-10.00, 11.67
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	83.23 (14.83)	88.99 (10.56)
	Median	86.67	93.33
	Min, max	46.67, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	0.40 (14.52)	3.19 (11.52)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-33.33, 33.33	-26.67, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	84.24 (13.42)	87.78 (10.15)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	46.67, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	1.41 (10.77)	1.67 (8.40)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.00, 33.33	-13.33, 20.00
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	82.22 (13.61)	87.54 (12.11)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	40.00, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	-0.61 (13.88)	1.74 (11.41)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 26.67	-26.67, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	82.37 (13.83)	89.28 (10.39)
	Median	86.67	93.33
	Min, max	53.33, 100.00	73.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	-1.29 (16.90)	3.48 (8.96)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 33.33	-13.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	82.86 (17.91)	84.63 (10.67)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	20.00, 100.00	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	82.14 (14.14)	85.88 (11.89)
	Median	83.33	87.50
	Min, max	41.67, 100.00	51.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-0.71 (12.04)	1.25 (8.75)
	Median	-0.83	0.00
	Min, max	-21.67, 30.00	-15.00, 21.67
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	82.14 (16.73)	86.53 (11.60)
	Median	83.33	86.67
	Min, max	33.33, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-0.71 (11.38)	1.90 (8.63)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.00, 20.00	-13.33, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	83.57 (14.91)	85.19 (14.79)
	Median	86.67	90.00
	Min, max	46.67, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	0.71 (14.89)	0.56 (12.28)
	Median	0.00	3.33
	Min, max	-33.33, 46.67	-33.33, 20.00
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	80.24 (15.87)	84.81 (14.83)
	Median	80.00	86.67
	Min, max	40.00, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-2.62 (13.74)	0.19 (12.50)
	Median	-3.33	0.00
	Min, max	-33.33, 26.67	-26.67, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	82.62 (15.00)	87.05 (15.08)
	Median	83.33	86.67
	Min, max	46.67, 100.00	40.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	-0.24 (14.79)	2.48 (12.53)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-26.67, 40.00	-26.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	84.39 (13.18)	84.79 (11.64)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	40.00, 100.00	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	83.76 (12.03)	88.20 (8.88)
	Median	85.00	90.00
	Min, max	51.67, 100.00	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-0.63 (10.66)	3.42 (7.75)
	Median	-1.67	1.67
	Min, max	-18.33, 30.00	-11.67, 21.67
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	83.51 (15.32)	87.91 (10.75)
	Median	86.67	93.33
	Min, max	46.67, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-0.88 (13.44)	3.12 (9.61)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-13.33, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	84.91 (13.75)	87.35 (11.42)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	46.67, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	0.53 (11.94)	2.56 (9.38)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.00, 46.67	-26.67, 20.00
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	82.98 (13.84)	87.52 (12.06)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	40.00, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-1.40 (11.82)	2.74 (11.42)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-26.67, 26.67	-26.67, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	84.81 (12.30)	90.18 (10.60)
	Median	86.67	93.33
	Min, max	60.00, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	-0.37 (14.25)	5.44 (10.83)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 40.00	-20.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	80.29 (20.15)	86.03 (8.41)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	20.00, 100.00	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	80.29 (14.11)	84.37 (12.90)
	Median	81.67	86.67
	Min, max	41.67, 100.00	51.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (13.90)	-1.67 (8.05)
	Median	-1.67	0.00
	Min, max	-21.67, 28.33	-15.00, 13.33
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	81.45 (16.32)	86.67 (12.24)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	33.33, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	1.16 (12.66)	1.00 (10.21)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.00, 26.67	-26.67, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	82.32 (14.58)	84.13 (15.84)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	46.67, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	2.03 (14.13)	-1.90 (12.85)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 20.00
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	78.55 (15.69)	82.67 (16.53)
	Median	80.00	86.67
	Min, max	40.00, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	-1.74 (16.72)	-3.00 (12.51)
	Median	-6.67	0.00
	Min, max	-33.33, 26.67	-26.67, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	78.84 (16.53)	83.67 (16.96)
	Median	80.00	86.67
	Min, max	46.67, 100.00	40.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	-1.45 (18.31)	-2.00 (10.40)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-26.67, 33.33	-26.67, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	83.05 (16.98)	83.73 (11.15)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	20.00, 100.00	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	82.48 (13.82)	85.78 (10.28)
	Median	83.33	86.67
	Min, max	41.67, 100.00	51.67, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-0.57 (12.27)	2.05 (8.64)
	Median	-1.67	1.67
	Min, max	-21.67, 30.00	-15.00, 21.67
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	82.10 (17.62)	86.91 (10.25)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	33.33, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-0.95 (13.15)	3.19 (9.27)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-13.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	83.81 (14.93)	82.94 (13.55)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	46.67, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	0.76 (14.17)	-0.78 (12.37)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 46.67	-33.33, 20.00
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	80.38 (15.25)	85.29 (13.51)
	Median	80.00	86.67
	Min, max	40.00, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-2.67 (14.75)	1.57 (11.50)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 26.67	-26.67, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	84.31 (14.30)	88.08 (13.31)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	46.67, 100.00	40.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	0.59 (15.34)	4.44 (12.32)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 40.00	-26.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	82.56 (15.21)	87.18 (9.60)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	40.00, 100.00	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	82.41 (11.68)	88.27 (10.86)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	51.67, 100.00	53.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	-0.15 (11.56)	1.09 (7.61)
	Median	-3.33	0.83
	Min, max	-18.33, 28.33	-13.33, 21.67
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	83.59 (12.68)	88.27 (12.51)
	Median	86.67	93.33
	Min, max	60.00, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	1.03 (13.16)	1.33 (10.54)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.00, 26.67	-26.67, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	84.10 (12.94)	90.51 (11.34)
	Median	86.67	93.33
	Min, max	46.67, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	1.54 (10.72)	3.33 (8.06)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-20.00, 33.33	-13.33, 20.00
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	82.56 (13.87)	86.67 (14.40)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	40.00, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	0.00 (12.36)	-0.27 (12.84)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.00, 26.67	-26.67, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	80.00 (14.14)	87.73 (13.70)
	Median	80.00	93.33
	Min, max	53.33, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	-2.67 (16.56)	0.80 (9.29)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-26.67, 33.33	-20.00, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	79.74 (20.52)	82.67 (11.86)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	20.00, 100.00	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	78.46 (15.55)	86.48 (12.65)
	Median	81.67	90.00
	Min, max	41.67, 100.00	51.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.28 (11.03)	3.82 (9.01)
	Median	-1.67	3.33
	Min, max	-21.67, 30.00	-15.00, 21.67
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	77.69 (18.85)	86.73 (13.41)
	Median	83.33	93.33
	Min, max	33.33, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-2.05 (11.43)	4.07 (9.55)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-33.33, 20.00	-13.33, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	80.51 (17.68)	86.40 (13.54)
	Median	86.67	93.33
	Min, max	46.67, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	0.77 (14.52)	3.73 (9.44)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-33.33, 46.67	-20.00, 20.00
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	77.95 (17.26)	86.13 (14.77)
	Median	80.00	86.67
	Min, max	40.00, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.79 (12.87)	3.47 (12.19)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 26.67	-26.67, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	78.40 (15.43)	86.67 (15.28)
	Median	80.00	86.67
	Min, max	46.67, 100.00	40.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-2.13 (15.12)	4.00 (13.05)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.00, 40.00	-26.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	85.14 (11.67)	87.05 (9.28)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	60.00, 100.00	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	85.41 (9.61)	87.13 (8.88)
	Median	85.00	88.33
	Min, max	61.67, 100.00	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	0.27 (12.59)	0.08 (7.22)
	Median	-1.67	0.00
	Min, max	-18.33, 28.33	-11.67, 21.67
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	86.48 (11.60)	88.04 (9.40)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	60.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	1.33 (14.17)	1.18 (9.91)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.00, 33.33	-26.67, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	86.48 (10.03)	86.10 (12.97)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	66.67, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	1.33 (11.41)	-0.95 (11.45)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.00, 33.33	-33.33, 20.00
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	83.81 (11.91)	85.69 (13.25)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	53.33, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	-1.33 (14.53)	-1.18 (11.66)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 26.67	-26.67, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	85.49 (12.76)	88.89 (11.86)
	Median	90.00	93.33
	Min, max	60.00, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	0.20 (16.45)	2.02 (9.64)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-26.67, 33.33	-20.00, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	82.59 (14.90)	85.58 (9.64)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	40.00, 100.00	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	83.42 (12.25)	87.98 (9.37)
	Median	85.00	90.00
	Min, max	51.67, 100.00	53.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	0.84 (11.74)	2.40 (8.24)
	Median	0.00	1.67
	Min, max	-21.67, 30.00	-13.33, 21.67
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	84.08 (14.52)	89.40 (10.57)
	Median	86.67	93.33
	Min, max	46.67, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	1.50 (13.00)	4.01 (8.80)
	Median	0.00	3.33
	Min, max	-33.33, 33.33	-13.33, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	84.76 (13.81)	86.51 (12.47)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	46.67, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	2.18 (12.79)	0.93 (10.94)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 46.67	-33.33, 20.00
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	82.04 (13.14)	86.67 (13.58)
	Median	86.67	90.00
	Min, max	40.00, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	-0.54 (12.61)	1.27 (13.43)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.00, 26.67	-26.67, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	83.69 (14.16)	89.59 (11.84)
	Median	86.67	93.33
	Min, max	53.33, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	0.57 (15.78)	4.23 (11.23)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 40.00	-20.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.89 (21.17)	84.31 (12.90)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	20.00, 100.00	60.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	78.47 (14.97)	84.02 (12.86)
	Median	81.67	86.67
	Min, max	41.67, 100.00	51.67, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-5.42 (11.57)	-0.29 (7.84)
	Median	-7.50	0.00
	Min, max	-18.33, 21.67	-15.00, 11.67
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.22 (19.17)	82.75 (11.56)
	Median	83.33	86.67
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-6.67 (11.72)	-1.57 (11.19)
	Median	-3.33	0.00
	Min, max	-20.00, 13.33	-26.67, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (14.90)	85.49 (14.95)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	46.67, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-3.33 (11.89)	1.18 (10.86)
	Median	-6.67	0.00
	Min, max	-20.00, 26.67	-20.00, 20.00
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	78.33 (19.92)	83.92 (14.54)
	Median	86.67	86.67
	Min, max	40.00, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-5.56 (17.71)	-0.39 (7.63)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 20.00	-13.33, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (14.31)	83.92 (16.17)
	Median	76.67	86.67
	Min, max	46.67, 100.00	40.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-6.11 (15.43)	-0.39 (10.66)
	Median	-6.67	0.00
	Min, max	-26.67, 26.67	-26.67, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	68.01 (20.37)	78.24 (12.89)
	Median	66.67	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	69.50 (17.96)	79.75 (13.60)
	Median	69.44	80.56
	Min, max	27.78, 97.22	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	1.49 (12.73)	1.50 (15.50)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-14.81, 33.33	-27.78, 30.56
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	68.35 (21.18)	75.36 (19.23)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	0.34 (12.57)	-3.86 (18.83)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	71.72 (19.26)	83.33 (16.38)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	3.70 (15.88)	5.09 (17.94)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 33.33
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	68.01 (19.79)	83.57 (16.71)
	Median	66.67	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	0.00 (18.00)	4.35 (18.57)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	71.68 (20.46)	78.26 (17.24)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	2.87 (16.72)	-0.97 (20.63)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-66.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	73.02 (18.00)	77.78 (17.42)
	Median	72.22	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (14.99)	85.70 (9.55)
	Median	79.17	86.11
	Min, max	38.89, 100.00	63.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	4.76 (15.12)	7.92 (16.18)
	Median	2.78	5.56
	Min, max	-19.44, 30.56	-16.67, 69.44
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (22.55)	86.73 (13.23)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	7.54 (22.03)	8.95 (20.37)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-33.33, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	78.57 (18.87)	85.49 (14.50)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	5.56 (14.66)	7.72 (17.78)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33	-22.22, 77.78
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	76.59 (16.10)	85.19 (15.26)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	3.57 (21.18)	7.41 (19.52)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-44.44, 44.44	-55.56, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	75.40 (18.48)	85.08 (13.99)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	2.38 (18.23)	7.94 (19.72)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	71.64 (19.28)	80.91 (12.98)
	Median	66.67	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	73.66 (17.41)	84.81 (11.81)
	Median	75.00	86.11
	Min, max	27.78, 97.22	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	2.02 (13.97)	3.89 (12.82)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-19.44, 30.56	-27.78, 30.56
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	74.56 (23.24)	82.91 (16.29)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	2.92 (19.28)	1.99 (14.39)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-33.33, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	76.32 (19.01)	87.75 (14.82)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	4.68 (16.26)	6.84 (15.21)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 33.33
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	70.47 (18.68)	84.90 (16.81)
	Median	72.22	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-1.17 (17.67)	3.99 (19.33)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-55.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	75.00 (19.22)	83.33 (16.08)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	2.47 (16.61)	2.92 (17.84)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-66.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	68.12 (19.62)	72.49 (18.80)
	Median	66.67	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	72.71 (16.79)	80.56 (10.97)
	Median	72.22	80.56
	Min, max	38.89, 100.00	63.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	4.59 (13.83)	8.07 (20.97)
	Median	0.00	2.78
	Min, max	-16.67, 33.33	-25.00, 69.44
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	72.95 (21.67)	81.11 (17.70)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	4.83 (15.29)	7.78 (29.31)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-33.33, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	72.46 (19.78)	78.84 (14.45)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	4.35 (13.71)	6.35 (22.10)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33	-22.22, 77.78
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	74.40 (18.48)	83.89 (13.72)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	6.28 (21.67)	10.56 (18.20)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 55.56	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	71.01 (20.03)	80.56 (14.81)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	2.90 (18.72)	7.22 (24.79)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	76.19 (17.90)	78.43 (15.46)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	78.57 (15.62)	83.88 (9.43)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	38.89, 100.00	63.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	2.38 (14.10)	5.45 (14.50)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-16.67, 30.56	-25.00, 44.44
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	81.59 (21.38)	83.99 (14.78)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	5.40 (20.23)	5.56 (19.39)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	80.95 (17.58)	85.62 (14.35)
	Median	88.89	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	4.76 (14.58)	7.19 (16.61)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 44.44
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	75.87 (16.50)	83.99 (15.03)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-0.32 (18.17)	5.56 (20.15)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-33.33, 44.44	-55.56, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	76.80 (19.02)	81.48 (13.80)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	0.00 (17.08)	3.70 (16.59)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	62.39 (18.61)	77.35 (16.17)
	Median	66.67	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	66.20 (16.55)	82.59 (14.13)
	Median	68.06	84.72
	Min, max	27.78, 94.44	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	3.81 (13.75)	5.24 (18.26)
	Median	5.56	2.78
	Min, max	-19.44, 33.33	-27.78, 69.44
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	63.68 (20.01)	80.00 (18.98)
	Median	66.67	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	1.28 (13.82)	1.78 (22.38)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (18.59)	83.33 (16.41)
	Median	66.67	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	4.27 (16.35)	5.98 (19.43)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-22.22, 77.78
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	66.67 (20.12)	85.33 (16.89)
	Median	66.67	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	4.27 (21.10)	7.11 (17.82)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	68.89 (19.51)	83.56 (17.89)
	Median	66.67	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	6.22 (17.30)	5.33 (24.87)
	Median	11.11	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-66.67, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	72.22 (21.14)	78.67 (17.54)
	Median	72.22	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	72.86 (18.80)	87.11 (9.14)
	Median	75.00	88.89
	Min, max	27.78, 100.00	72.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	0.64 (12.08)	8.44 (18.06)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-16.67, 27.78	-27.78, 69.44
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	73.08 (23.76)	87.11 (13.10)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	0.85 (13.67)	8.44 (19.85)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-33.33, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	76.07 (18.51)	90.22 (12.96)
	Median	77.78	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	3.85 (16.31)	11.56 (19.37)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 33.33	-11.11, 77.78
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	70.94 (19.90)	85.78 (15.88)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.28 (18.41)	7.11 (21.00)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-55.56, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	72.44 (22.02)	85.33 (16.58)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-0.44 (13.41)	6.67 (25.05)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22	-66.67, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	68.89 (18.04)	77.46 (14.38)
	Median	66.67	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	73.62 (15.89)	80.61 (12.52)
	Median	72.22	83.33
	Min, max	40.74, 100.00	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	4.74 (14.97)	3.15 (14.39)
	Median	2.78	2.78
	Min, max	-19.44, 33.33	-25.00, 44.44
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	74.60 (21.82)	78.76 (18.22)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	5.71 (20.23)	0.65 (20.82)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	73.97 (19.98)	80.63 (15.56)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	5.08 (14.60)	3.17 (15.84)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33	-33.33, 44.44
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	72.70 (17.74)	83.66 (15.77)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	3.81 (20.16)	5.56 (17.78)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-44.44, 55.56	-33.33, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	74.18 (17.67)	80.13 (14.63)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	44.44, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	4.90 (19.57)	2.69 (16.20)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	68.48 (18.19)	77.78 (16.97)
	Median	66.67	77.78
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	72.94 (17.22)	82.92 (12.06)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	27.78, 100.00	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	4.46 (14.02)	5.15 (18.33)
	Median	5.56	2.78
	Min, max	-19.44, 33.33	-27.78, 69.44
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	73.70 (21.95)	80.69 (18.04)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	5.22 (18.02)	2.38 (23.22)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56	-33.33, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	74.83 (19.08)	85.53 (14.85)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	6.35 (14.87)	7.75 (19.63)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 77.78
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	72.11 (19.26)	83.60 (16.32)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	3.63 (18.89)	5.29 (20.27)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56	-55.56, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	72.34 (20.05)	82.66 (16.30)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	3.31 (18.38)	4.88 (23.31)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-66.67, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (22.72)	78.43 (12.09)
	Median	83.33	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	74.77 (16.94)	84.31 (10.67)
	Median	76.39	83.33
	Min, max	47.22, 100.00	63.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-3.01 (11.87)	5.88 (8.50)
	Median	-6.94	2.78
	Min, max	-16.67, 25.00	-11.11, 22.22
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (25.57)	86.27 (12.13)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	33.33, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.78 (15.80)	7.84 (11.63)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (20.72)	82.35 (16.23)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	33.33, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.78 (15.08)	3.92 (11.75)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-11.11, 33.33
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	71.30 (16.04)	86.93 (14.29)
	Median	77.78	88.89
	Min, max	44.44, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-6.48 (20.36)	8.50 (15.97)
	Median	-11.11	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (17.08)	81.70 (14.13)
	Median	77.78	77.78
	Min, max	44.44, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (12.54)	3.27 (10.95)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22	-11.11, 22.22

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	80.81 (19.35)	88.37 (12.83)
	Median	83.33	95.83
	Min, max	20.83, 100.00	54.17, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	80.86 (17.74)	91.85 (7.26)
	Median	82.74	93.75
	Min, max	37.50, 100.00	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	0.05 (13.63)	3.48 (9.76)
	Median	0.00	1.12
	Min, max	-28.13, 27.08	-10.42, 37.50
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	79.31 (20.63)	89.67 (11.30)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	33.33, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	-1.50 (14.36)	1.63 (9.12)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-37.50, 25.00	-12.50, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	81.87 (18.54)	93.15 (8.38)
	Median	83.33	95.83
	Min, max	37.50, 100.00	75.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	1.06 (18.24)	4.79 (10.34)
	Median	0.00	3.27
	Min, max	-33.33, 41.67	-4.17, 45.83
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	80.81 (17.49)	92.83 (10.04)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	25.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	0.00 (13.82)	4.79 (14.24)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-25.00, 37.50	-29.17, 45.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	83.06 (19.45)	91.15 (8.39)
	Median	91.67	91.67
	Min, max	29.17, 100.00	71.43, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	2.02 (14.51)	3.11 (12.42)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-12.50, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	90.63 (10.18)	91.90 (9.29)
	Median	95.83	95.83
	Min, max	66.67, 100.00	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	87.62 (11.18)	93.26 (8.02)
	Median	92.19	96.35
	Min, max	59.67, 100.00	69.64, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-3.00 (9.91)	1.37 (5.56)
	Median	-3.13	0.00
	Min, max	-22.92, 18.75	-10.42, 17.71
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	89.33 (15.05)	95.37 (6.04)
	Median	95.83	100.00
	Min, max	42.86, 100.00	79.17, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-1.30 (12.71)	3.47 (7.75)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-36.31, 20.83	-8.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	90.92 (11.73)	92.39 (10.93)
	Median	95.83	97.92
	Min, max	58.33, 100.00	54.17, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	0.30 (9.82)	0.50 (8.50)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-16.67, 25.00	-33.33, 16.67
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	82.44 (21.91)	93.52 (10.18)
	Median	89.58	95.83
	Min, max	16.67, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-8.18 (21.92)	1.62 (7.34)
	Median	-4.17	0.00
	Min, max	-83.33, 20.83	-12.50, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	87.80 (14.91)	91.62 (11.26)
	Median	91.67	95.83
	Min, max	37.50, 100.00	61.90, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	-2.83 (14.87)	-0.05 (8.09)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-62.50, 20.83	-17.26, 16.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	85.64 (17.05)	90.60 (10.85)
	Median	87.50	95.83
	Min, max	20.83, 100.00	54.17, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	82.37 (16.72)	93.65 (7.48)
	Median	90.10	95.83
	Min, max	37.50, 100.00	69.64, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-3.26 (12.41)	3.05 (7.74)
	Median	-3.13	0.00
	Min, max	-28.13, 21.88	-9.52, 37.50
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	82.94 (20.27)	93.80 (8.05)
	Median	91.67	95.83
	Min, max	33.33, 100.00	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-2.69 (15.26)	3.21 (6.92)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-37.50, 20.83	-12.50, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	82.94 (17.56)	93.36 (9.08)
	Median	87.50	100.00
	Min, max	37.50, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-2.69 (15.84)	2.76 (8.82)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 41.67	-12.50, 45.83
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	81.03 (18.40)	95.13 (8.02)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	25.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-4.61 (14.26)	4.53 (9.63)
	Median	-4.17	4.17
	Min, max	-50.00, 29.17	-12.50, 45.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	84.03 (19.40)	92.18 (10.46)
	Median	91.67	95.83
	Min, max	29.17, 100.00	61.90, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	-2.08 (16.14)	1.83 (10.89)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-62.50, 25.00	-17.26, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	84.78 (15.77)	90.28 (11.21)
	Median	87.50	95.83
	Min, max	54.17, 100.00	62.50, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	86.59 (12.67)	90.92 (7.95)
	Median	90.63	90.63
	Min, max	61.46, 100.00	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	1.81 (11.02)	0.64 (7.01)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.83, 27.08	-10.42, 17.71
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	85.51 (16.47)	91.88 (10.34)
	Median	95.83	93.75
	Min, max	54.17, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	0.72 (9.94)	1.88 (10.60)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-25.00, 25.00	-12.50, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	91.12 (12.77)	91.47 (11.45)
	Median	100.00	95.83
	Min, max	58.33, 100.00	54.17, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	6.34 (11.30)	1.19 (10.63)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-8.33, 29.17	-33.33, 16.67
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	82.43 (21.58)	89.58 (12.57)
	Median	87.50	95.83
	Min, max	16.67, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	-2.36 (23.83)	-0.42 (11.78)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-83.33, 37.50	-29.17, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	87.32 (14.07)	90.00 (9.60)
	Median	95.83	89.58
	Min, max	58.33, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	2.54 (12.10)	0.00 (8.33)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.83, 33.33	-12.50, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	90.12 (11.07)	90.32 (10.24)
	Median	95.83	93.75
	Min, max	66.67, 100.00	62.50, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	87.46 (11.86)	92.81 (7.41)
	Median	91.67	95.83
	Min, max	59.67, 100.00	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-2.65 (10.29)	2.50 (5.42)
	Median	-3.13	0.00
	Min, max	-22.92, 23.96	-6.25, 16.67
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	88.35 (15.70)	93.63 (8.09)
	Median	95.83	95.83
	Min, max	42.86, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-1.77 (13.32)	3.31 (8.81)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-36.31, 25.00	-12.50, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	89.17 (13.94)	92.26 (10.03)
	Median	95.83	95.83
	Min, max	50.00, 100.00	54.17, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-0.95 (12.00)	1.94 (8.33)
	Median	0.00	0.60
	Min, max	-20.83, 29.17	-33.33, 16.67
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	83.81 (18.46)	93.80 (9.50)
	Median	87.50	95.83
	Min, max	16.67, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-6.31 (18.51)	3.48 (6.94)
	Median	-4.17	0.00
	Min, max	-83.33, 20.83	-8.33, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	89.34 (14.59)	91.40 (10.99)
	Median	95.83	95.83
	Min, max	37.50, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	-0.98 (14.14)	1.37 (8.89)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-62.50, 25.00	-16.67, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	78.85 (20.17)	90.71 (11.86)
	Median	83.33	95.83
	Min, max	20.83, 100.00	54.17, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	79.25 (18.27)	92.54 (8.20)
	Median	81.25	95.83
	Min, max	37.50, 100.00	69.64, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	0.41 (14.14)	1.84 (9.73)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-28.13, 27.08	-10.42, 37.50
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	77.93 (21.22)	92.50 (9.92)
	Median	77.08	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	-0.92 (14.01)	2.00 (7.62)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-37.50, 20.83	-12.50, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	81.80 (18.48)	93.27 (9.94)
	Median	82.14	100.00
	Min, max	37.50, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	2.95 (18.03)	2.56 (10.87)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 41.67	-12.50, 45.83
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	78.53 (20.77)	92.50 (10.89)
	Median	81.25	100.00
	Min, max	25.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	-0.32 (17.79)	2.00 (14.24)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-50.00, 37.50	-29.17, 45.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	79.83 (19.75)	91.48 (9.12)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	29.17, 100.00	61.90, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	0.67 (15.81)	0.98 (11.59)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-17.26, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	86.70 (17.36)	92.33 (7.86)
	Median	93.75	95.83
	Min, max	20.83, 100.00	70.83, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	83.24 (17.63)	94.32 (5.77)
	Median	91.15	95.83
	Min, max	37.50, 100.00	79.17, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-3.46 (12.23)	1.99 (5.81)
	Median	-3.13	0.00
	Min, max	-28.13, 23.96	-10.42, 16.67
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	83.65 (20.41)	95.00 (5.77)
	Median	95.83	95.83
	Min, max	33.33, 100.00	79.17, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-3.04 (13.57)	2.67 (6.90)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-37.50, 25.00	-8.33, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	87.98 (16.26)	92.33 (11.20)
	Median	95.83	100.00
	Min, max	50.00, 100.00	54.17, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	1.28 (16.06)	0.00 (9.16)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 41.67	-33.33, 12.50
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	79.17 (22.33)	95.67 (5.83)
	Median	87.50	95.83
	Min, max	16.67, 100.00	75.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-7.53 (18.89)	3.33 (7.12)
	Median	-4.17	4.17
	Min, max	-83.33, 20.83	-8.33, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	83.00 (20.16)	94.29 (6.38)
	Median	91.67	95.83
	Min, max	29.17, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-3.83 (11.66)	1.95 (7.29)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-33.33, 25.00	-12.50, 16.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	84.29 (15.92)	89.17 (12.55)
	Median	87.50	95.83
	Min, max	41.67, 100.00	54.17, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	84.50 (13.66)	91.54 (8.71)
	Median	89.58	95.83
	Min, max	51.79, 100.00	69.64, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	0.22 (11.88)	2.37 (8.62)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.92, 27.08	-10.42, 37.50
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	84.10 (17.86)	91.79 (10.43)
	Median	91.67	95.83
	Min, max	42.86, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	-0.19 (13.54)	2.82 (9.27)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-36.31, 20.83	-12.50, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	84.57 (16.42)	92.96 (9.05)
	Median	87.50	95.83
	Min, max	37.50, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	0.29 (14.13)	3.79 (9.44)
	Median	0.00	1.19
	Min, max	-33.33, 25.00	-12.50, 45.83
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	83.33 (17.21)	91.47 (12.04)
	Median	87.50	95.83
	Min, max	37.50, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	-0.95 (17.59)	2.50 (12.63)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 37.50	-29.17, 45.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	87.01 (15.28)	89.27 (11.89)
	Median	91.67	95.83
	Min, max	37.50, 100.00	61.90, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	2.33 (16.35)	0.63 (11.80)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-62.50, 33.33	-17.26, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	83.42 (17.40)	89.34 (11.65)
	Median	87.50	95.83
	Min, max	20.83, 100.00	54.17, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	83.56 (15.43)	92.21 (7.55)
	Median	89.58	94.79
	Min, max	37.50, 100.00	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	0.14 (12.02)	2.87 (7.89)
	Median	-1.04	1.19
	Min, max	-22.22, 27.08	-10.42, 37.50
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	83.86 (18.50)	92.26 (9.54)
	Median	95.24	95.83
	Min, max	33.33, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	0.44 (12.82)	3.08 (8.54)
	Median	0.00	2.08
	Min, max	-29.17, 25.00	-12.50, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	85.92 (16.71)	92.52 (8.43)
	Median	95.83	95.83
	Min, max	37.50, 100.00	75.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	2.50 (15.29)	3.18 (8.80)
	Median	0.00	1.19
	Min, max	-33.33, 41.67	-12.50, 45.83
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	80.02 (19.98)	93.10 (9.93)
	Median	83.33	95.83
	Min, max	16.67, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	-3.40 (19.68)	3.91 (10.72)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-83.33, 37.50	-20.83, 45.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	85.64 (17.13)	90.53 (10.30)
	Median	91.67	95.83
	Min, max	29.17, 100.00	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	1.95 (12.79)	1.61 (11.18)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-16.67, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	93.06 (8.58)	93.38 (8.21)
	Median	97.92	95.83
	Min, max	79.17, 100.00	70.83, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.62 (15.58)	93.93 (8.17)
	Median	92.19	95.83
	Min, max	55.21, 100.00	69.64, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-7.44 (10.64)	0.54 (6.42)
	Median	-2.60	0.00
	Min, max	-28.13, 5.21	-10.42, 17.71
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	84.13 (20.94)	95.34 (6.57)
	Median	93.75	100.00
	Min, max	42.86, 100.00	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-8.93 (14.20)	1.96 (7.81)
	Median	-2.08	0.00
	Min, max	-37.50, 4.17	-12.50, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	86.46 (15.19)	93.14 (13.25)
	Median	89.58	100.00
	Min, max	50.00, 100.00	54.17, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-6.60 (10.58)	-0.25 (10.77)
	Median	-2.08	0.00
	Min, max	-33.33, 4.17	-33.33, 16.67
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	87.85 (16.62)	93.63 (10.63)
	Median	95.83	95.83
	Min, max	50.00, 100.00	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-5.21 (11.53)	0.25 (10.04)
	Median	-4.17	0.00
	Min, max	-29.17, 16.67	-29.17, 20.83

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	84.03 (19.45)	93.59 (9.68)
	Median	91.67	95.83
	Min, max	37.50, 100.00	61.90, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-9.03 (18.96)	0.21 (6.76)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-62.50, 8.33	-17.26, 12.50

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	77.27 (19.46)	82.99 (16.57)
	Median	75.00	91.67
	Min, max	33.33, 100.00	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	78.70 (16.03)	84.38 (11.86)
	Median	79.17	86.46
	Min, max	43.75, 100.00	56.25, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	1.43 (18.41)	1.39 (14.47)
	Median	-2.08	-1.04
	Min, max	-31.25, 47.92	-31.25, 31.25
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	80.56 (17.64)	85.14 (15.68)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	41.67, 100.00	41.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	3.28 (20.72)	2.54 (17.67)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-50.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	78.54 (19.99)	82.29 (15.01)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	1.26 (20.21)	-0.69 (18.04)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 50.00	-33.33, 41.67
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	78.28 (18.27)	85.51 (13.11)
	Median	75.00	91.67
	Min, max	41.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	1.01 (20.91)	2.90 (15.81)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	78.67 (18.43)	84.78 (15.82)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	33.33, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	0.45 (21.63)	2.17 (16.52)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-41.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	80.95 (17.25)	79.40 (18.31)
	Median	79.17	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	80.61 (15.78)	82.08 (15.15)
	Median	84.38	84.72
	Min, max	41.67, 100.00	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-0.35 (10.93)	2.68 (11.64)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.92, 22.92	-20.83, 29.17
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	82.84 (22.07)	86.27 (14.55)
	Median	91.67	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	1.88 (15.44)	6.87 (14.20)
	Median	0.00	4.17
	Min, max	-50.00, 25.00	-25.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	79.46 (20.72)	80.86 (18.93)
	Median	79.17	91.67
	Min, max	33.33, 100.00	25.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-1.49 (17.28)	1.47 (14.20)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 25.00	-33.33, 41.67
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	78.87 (18.07)	81.71 (16.88)
	Median	83.33	87.50
	Min, max	41.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-2.08 (16.30)	2.31 (12.54)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 33.33	-25.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	81.25 (15.98)	78.97 (18.39)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	50.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	0.30 (13.32)	0.16 (16.22)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 25.00	-33.33, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	81.36 (17.05)	80.98 (19.59)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	79.93 (14.82)	83.01 (14.71)
	Median	81.25	87.50
	Min, max	43.75, 100.00	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-1.43 (15.29)	2.03 (13.98)
	Median	-3.13	0.00
	Min, max	-25.00, 47.92	-31.25, 29.17
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	82.75 (19.29)	84.76 (15.29)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	41.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	1.39 (20.73)	3.77 (16.78)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 66.67	-50.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	80.04 (17.92)	81.48 (18.33)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	41.67, 100.00	25.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-1.32 (19.13)	0.50 (16.92)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 50.00	-33.33, 41.67
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	78.07 (17.05)	82.91 (15.64)
	Median	75.00	91.67
	Min, max	41.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-3.29 (16.39)	1.92 (13.58)
	Median	-8.33	0.00
	Min, max	-41.67, 50.00	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	80.02 (17.47)	82.53 (18.60)
	Median	83.33	87.50
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	-2.39 (17.43)	2.05 (18.15)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-41.67, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (20.26)	80.56 (13.52)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	78.99 (17.65)	82.97 (12.51)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	41.67, 100.00	56.25, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	3.99 (15.15)	2.41 (10.38)
	Median	4.17	0.00
	Min, max	-31.25, 31.25	-15.97, 31.25
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	79.71 (20.54)	87.92 (14.17)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	41.67, 100.00	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	4.71 (13.72)	7.92 (13.10)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-25.00, 33.33	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	77.17 (23.73)	81.35 (15.79)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	2.17 (18.50)	0.79 (13.67)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 25.00	-16.67, 33.33
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	79.35 (19.92)	83.75 (15.64)
	Median	83.33	87.50
	Min, max	41.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	4.35 (21.89)	3.75 (14.43)
	Median	8.33	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	79.71 (17.19)	78.89 (15.38)
	Median	83.33	80.56
	Min, max	50.00, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	4.71 (18.43)	-1.11 (11.90)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 41.67	-22.22, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	79.29 (17.89)	80.88 (17.47)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	78.97 (15.10)	83.13 (13.95)
	Median	81.25	87.50
	Min, max	41.67, 100.00	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-0.32 (13.69)	2.25 (12.97)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.92, 47.92	-31.25, 29.17
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	81.27 (20.33)	85.78 (14.87)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	41.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	1.98 (18.31)	4.90 (16.55)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 66.67	-50.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	78.33 (19.82)	80.64 (17.61)
	Median	83.33	87.50
	Min, max	33.33, 100.00	25.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-0.95 (17.24)	-0.25 (15.42)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 41.67
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	76.90 (17.97)	82.35 (14.76)
	Median	75.00	91.67
	Min, max	41.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-2.38 (18.14)	1.47 (12.89)
	Median	-8.33	0.00
	Min, max	-41.67, 41.67	-33.33, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	79.82 (15.31)	83.33 (17.68)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	50.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	0.41 (15.63)	3.03 (16.77)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-41.67, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	78.53 (19.46)	80.77 (18.07)
	Median	83.33	87.50
	Min, max	41.67, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	80.40 (16.99)	82.83 (14.03)
	Median	86.46	83.68
	Min, max	43.75, 100.00	48.61, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	1.87 (17.52)	2.06 (12.70)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-31.25, 47.92	-20.83, 31.25
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	82.05 (19.10)	85.89 (15.19)
	Median	87.50	91.67
	Min, max	41.67, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	3.53 (18.73)	5.56 (14.63)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-33.33, 50.00	-25.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	79.81 (20.97)	82.48 (17.28)
	Median	87.50	87.50
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	1.28 (21.04)	1.71 (16.39)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 50.00	-33.33, 41.67
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	80.77 (18.22)	84.33 (16.72)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	41.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	2.24 (19.80)	4.00 (15.05)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	80.00 (19.84)	78.56 (17.26)
	Median	83.33	75.00
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	0.33 (21.17)	-1.78 (15.38)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 41.67	-33.33, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	77.88 (17.94)	77.00 (18.52)
	Median	75.00	75.00
	Min, max	33.33, 100.00	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	78.10 (16.98)	80.17 (15.24)
	Median	81.25	83.33
	Min, max	41.67, 100.00	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	0.21 (14.99)	3.17 (13.10)
	Median	-2.08	-2.08
	Min, max	-18.75, 47.92	-22.92, 29.17
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	80.45 (19.28)	85.33 (14.08)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	41.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	2.56 (16.46)	8.33 (13.82)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-33.33, 50.00	-25.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	80.45 (20.40)	76.33 (20.65)
	Median	83.33	75.00
	Min, max	33.33, 100.00	25.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	2.56 (19.12)	-0.67 (19.08)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-25.00, 50.00	-33.33, 41.67
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	76.60 (22.11)	79.33 (17.37)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	41.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.28 (21.17)	2.33 (15.50)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 50.00	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	75.33 (19.76)	79.67 (18.80)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-2.67 (18.12)	2.67 (15.54)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 41.67	-25.00, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	79.76 (18.99)	83.57 (16.60)
	Median	91.67	91.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	80.67 (15.04)	85.02 (12.64)
	Median	81.25	85.42
	Min, max	43.75, 100.00	48.61, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	0.91 (15.81)	1.45 (12.63)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-31.25, 47.92	-31.25, 31.25
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	82.46 (20.16)	86.19 (15.63)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	41.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	2.70 (19.88)	2.86 (16.67)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-50.00, 66.67	-50.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	77.86 (20.21)	85.08 (13.73)
	Median	75.00	91.67
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	-1.90 (18.64)	1.51 (13.07)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 33.33	-16.67, 33.33
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	80.00 (14.46)	86.03 (13.56)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	41.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	0.24 (17.21)	2.70 (12.60)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 41.67	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	83.25 (14.47)	82.49 (16.66)
	Median	86.11	83.33
	Min, max	50.00, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	2.61 (17.87)	-0.34 (16.85)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-41.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	78.40 (18.47)	82.75 (17.00)
	Median	75.00	91.67
	Min, max	33.33, 100.00	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	80.36 (15.75)	82.99 (14.45)
	Median	83.33	85.42
	Min, max	41.67, 100.00	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	1.96 (15.72)	0.24 (12.78)
	Median	0.00	-2.08
	Min, max	-31.25, 47.92	-31.25, 31.25
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	83.05 (18.22)	85.71 (14.87)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	41.67, 100.00	41.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	4.65 (17.92)	3.17 (16.04)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-50.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	79.76 (20.13)	81.20 (17.92)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	25.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	1.36 (19.20)	-1.55 (15.13)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 50.00	-33.33, 41.67
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	79.25 (18.41)	83.13 (15.45)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	41.67, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	0.85 (19.49)	0.60 (13.57)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-41.67, 50.00	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	80.26 (17.55)	81.57 (18.19)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	1.18 (18.15)	-0.54 (15.97)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 50.00	-41.67, 25.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	81.25 (18.84)	75.98 (18.61)
	Median	83.33	75.00
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	76.39 (16.36)	83.01 (12.71)
	Median	72.92	83.33
	Min, max	52.08, 97.92	48.61, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-4.86 (12.85)	7.03 (11.63)
	Median	-8.33	2.08
	Min, max	-22.92, 22.92	-6.25, 29.17
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.69 (24.74)	86.11 (15.34)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-5.56 (18.58)	10.13 (13.82)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-50.00, 16.67	-16.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.69 (20.86)	82.03 (16.32)
	Median	75.00	91.67
	Min, max	50.00, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-5.56 (16.79)	6.05 (16.38)
	Median	-4.17	0.00
	Min, max	-25.00, 25.00	-16.67, 41.67
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.69 (16.84)	83.33 (16.14)
	Median	66.67	91.67
	Min, max	58.33, 100.00	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-5.56 (15.62)	7.35 (13.46)
	Median	-12.50	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33	-8.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	78.47 (16.46)	80.56 (16.26)
	Median	83.33	83.33
	Min, max	58.33, 100.00	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.78 (17.88)	4.58 (16.75)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 25.00	-16.67, 41.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	57.24 (20.81)	57.41 (19.57)
	Median	55.56	66.67
	Min, max	11.11, 88.89	0.00, 77.78
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	61.53 (17.47)	66.20 (16.25)
	Median	61.11	69.44
	Min, max	27.78, 100.00	25.00, 94.44
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	4.29 (17.60)	8.80 (22.37)
	Median	2.78	6.94
	Min, max	-27.78, 52.78	-30.56, 75.00
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	65.66 (21.22)	69.08 (17.07)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	8.42 (17.79)	11.59 (20.51)
	Median	11.11	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	58.92 (20.12)	65.74 (19.91)
	Median	55.56	72.22
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	1.68 (22.07)	8.33 (25.22)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 77.78
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	61.95 (21.88)	70.05 (21.30)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	4.71 (17.79)	12.56 (27.48)
	Median	11.11	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	60.93 (16.20)	62.80 (18.83)
	Median	55.56	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	3.94 (22.32)	5.31 (25.92)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 77.78	-33.33, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	63.49 (19.09)	60.49 (21.97)
	Median	66.67	55.56
	Min, max	22.22, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	63.39 (14.06)	65.72 (18.31)
	Median	63.89	65.28
	Min, max	33.33, 83.33	22.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-0.10 (14.45)	5.22 (12.76)
	Median	-1.39	5.56
	Min, max	-25.00, 36.11	-19.44, 30.56
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	60.32 (19.46)	67.28 (20.04)
	Median	55.56	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-3.17 (16.24)	6.79 (14.85)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	65.08 (17.82)	66.05 (22.21)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	1.59 (20.22)	5.56 (16.69)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44	-33.33, 44.44
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	64.68 (17.12)	63.27 (20.20)
	Median	66.67	55.56
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	1.19 (17.20)	2.78 (17.49)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56	-55.56, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	63.49 (15.67)	65.40 (21.69)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	33.33, 88.89	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	0.00 (17.63)	5.71 (17.33)
	Median	-5.56	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	62.28 (17.81)	58.69 (22.65)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	22.22, 88.89	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	61.84 (17.88)	68.35 (16.55)
	Median	63.89	69.44
	Min, max	27.78, 100.00	25.00, 97.22
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-0.44 (13.90)	9.66 (18.25)
	Median	-1.39	11.11
	Min, max	-27.78, 25.00	-30.56, 75.00
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	63.74 (21.56)	68.95 (19.11)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	1.46 (15.32)	10.26 (18.62)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	61.70 (22.33)	70.37 (20.45)
	Median	66.67	77.78
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-0.58 (20.33)	11.68 (20.06)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 77.78
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	61.99 (21.56)	67.52 (19.81)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-0.29 (16.44)	8.83 (22.97)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 33.33	-55.56, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	61.11 (16.27)	65.79 (19.57)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	-1.23 (16.54)	7.89 (23.38)
	Median	-5.56	11.11
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	56.52 (23.43)	60.32 (17.77)
	Median	55.56	55.56
	Min, max	11.11, 100.00	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	63.29 (12.25)	61.38 (18.36)
	Median	63.89	55.56
	Min, max	38.89, 80.56	22.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	6.76 (19.00)	1.06 (13.65)
	Median	2.78	0.00
	Min, max	-25.00, 52.78	-16.67, 44.44
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	62.32 (18.87)	66.11 (18.55)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	5.80 (21.68)	5.56 (14.19)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	61.84 (12.90)	57.67 (20.37)
	Median	55.56	44.44
	Min, max	33.33, 77.78	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	5.31 (22.19)	-2.65 (17.88)
	Median	0.00	-11.11
	Min, max	-44.44, 44.44	-33.33, 55.56
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	65.22 (16.52)	62.78 (22.59)
	Median	66.67	55.56
	Min, max	44.44, 88.89	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	8.70 (18.03)	2.22 (20.58)
	Median	11.11	0.00
	Min, max	-22.22, 55.56	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	63.77 (15.43)	61.67 (22.36)
	Median	66.67	55.56
	Min, max	33.33, 88.89	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	7.25 (24.30)	1.11 (14.82)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 77.78	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	63.17 (17.62)	56.86 (20.24)
	Median	66.67	55.56
	Min, max	22.22, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	64.37 (16.66)	65.82 (14.52)
	Median	63.89	65.28
	Min, max	33.33, 100.00	44.44, 96.30
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	1.19 (14.14)	8.96 (17.97)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-25.00, 36.11	-30.56, 75.00
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	63.49 (21.99)	65.69 (17.38)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	0.32 (16.93)	8.82 (18.91)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-44.44, 33.33	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	65.71 (18.94)	66.01 (19.33)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	2.54 (19.07)	9.15 (19.62)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-44.44, 44.44	-33.33, 77.78
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	65.71 (20.59)	64.71 (17.40)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	2.54 (16.85)	7.84 (23.46)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-22.22, 55.56	-55.56, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	63.40 (16.30)	65.99 (17.77)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	0.00 (17.30)	10.10 (21.94)
	Median	-11.11	11.11
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	55.98 (22.77)	62.39 (21.79)
	Median	55.56	66.67
	Min, max	11.11, 88.89	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	59.72 (14.70)	66.03 (20.84)
	Median	59.72	68.06
	Min, max	27.78, 83.33	22.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	3.74 (18.92)	3.63 (15.90)
	Median	1.39	0.00
	Min, max	-27.78, 52.78	-16.67, 44.44
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	62.82 (18.58)	71.11 (20.54)
	Median	66.67	77.78
	Min, max	22.22, 88.89	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	6.84 (18.88)	8.44 (15.14)
	Median	11.11	0.00
	Min, max	-22.22, 44.44	-11.11, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	56.41 (18.57)	65.81 (23.71)
	Median	55.56	72.22
	Min, max	11.11, 88.89	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	0.43 (23.83)	3.42 (21.26)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 55.56
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	59.83 (18.35)	67.56 (24.83)
	Median	55.56	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	3.85 (18.58)	4.89 (20.81)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44	-22.22, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	60.44 (15.41)	62.22 (23.79)
	Median	55.56	55.56
	Min, max	33.33, 88.89	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	4.89 (23.59)	-0.44 (18.28)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 77.78	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	58.12 (18.94)	55.56 (20.54)
	Median	55.56	55.56
	Min, max	22.22, 88.89	0.00, 88.89
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	58.33 (19.15)	63.44 (16.54)
	Median	58.33	63.89
	Min, max	27.78, 100.00	22.22, 97.22
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	0.21 (13.76)	7.89 (18.94)
	Median	-1.39	8.33
	Min, max	-27.78, 25.00	-16.67, 75.00
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	59.83 (23.74)	64.44 (19.25)
	Median	55.56	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	1.71 (14.97)	8.89 (19.25)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 33.33	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	56.84 (22.29)	66.22 (22.56)
	Median	55.56	66.67
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.28 (19.96)	10.67 (21.87)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 77.78
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	60.68 (21.83)	63.56 (18.57)
	Median	66.67	55.56
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	2.56 (15.49)	8.00 (21.16)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33	-22.22, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	56.89 (16.77)	59.56 (18.67)
	Median	55.56	55.56
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-1.33 (15.82)	4.00 (24.82)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-33.33, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	61.59 (21.11)	61.90 (21.10)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	11.11, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	65.40 (12.43)	67.67 (17.97)
	Median	63.89	66.67
	Min, max	38.89, 83.33	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	3.81 (17.91)	5.77 (16.02)
	Median	2.78	5.56
	Min, max	-25.00, 52.78	-30.56, 44.44
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	65.71 (17.54)	70.59 (18.33)
	Median	66.67	72.22
	Min, max	33.33, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	4.13 (20.00)	8.50 (15.96)
	Median	11.11	11.11
	Min, max	-44.44, 44.44	-22.22, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	65.40 (15.89)	65.71 (20.41)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	3.81 (21.88)	3.81 (19.04)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 44.44	-33.33, 55.56
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	65.08 (18.11)	67.65 (22.28)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	3.49 (19.01)	5.56 (23.25)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56	-55.56, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	66.01 (14.20)	68.01 (21.29)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	33.33, 88.89	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	4.58 (22.74)	6.73 (17.77)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 77.78	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	58.28 (19.32)	61.24 (20.91)
	Median	55.56	66.67
	Min, max	11.11, 88.89	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	61.90 (15.18)	67.42 (18.05)
	Median	63.89	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	3.63 (16.70)	6.18 (17.82)
	Median	0.00	7.41
	Min, max	-27.78, 52.78	-30.56, 75.00
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	62.59 (18.66)	70.37 (19.11)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	4.31 (17.83)	8.99 (17.39)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 55.56

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	62.36 (18.12)	67.70 (21.53)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	11.11, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	4.08 (20.25)	6.46 (20.75)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44	-33.33, 77.78
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	61.68 (19.91)	67.46 (21.73)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	3.40 (18.59)	6.08 (21.98)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56	-33.33, 77.78

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	61.94 (15.50)	65.04 (21.45)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	33.33, 100.00	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	3.78 (20.89)	4.34 (23.55)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 77.78	-33.33, 88.89

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	67.59 (22.45)	54.25 (20.74)
	Median	72.22	55.56
	Min, max	22.22, 100.00	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	64.35 (19.17)	62.09 (15.37)
	Median	73.61	61.11
	Min, max	27.78, 91.67	41.67, 94.44
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-3.24 (13.50)	7.84 (15.84)
	Median	0.00	5.56
	Min, max	-25.00, 22.22	-19.44, 36.11
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	65.74 (27.40)	62.09 (17.15)
	Median	72.22	66.67
	Min, max	22.22, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-1.85 (18.25)	7.84 (17.46)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-44.44, 22.22	-22.22, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	59.26 (23.85)	61.44 (20.08)
	Median	61.11	55.56
	Min, max	11.11, 88.89	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-8.33 (22.29)	7.19 (20.01)
	Median	-5.56	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33	-33.33, 44.44
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	69.44 (18.43)	62.09 (18.03)
	Median	72.22	55.56
	Min, max	44.44, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	1.85 (12.38)	7.84 (23.49)
	Median	0.00	11.11
	Min, max	-22.22, 22.22	-55.56, 44.44

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	62.96 (17.94)	62.75 (18.40)
	Median	61.11	55.56
	Min, max	33.33, 88.89	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-4.63 (16.04)	8.50 (12.75)
	Median	-11.11	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22	-11.11, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	67.07 (16.15)	74.44 (13.99)
	Median	66.67	73.33
	Min, max	26.67, 100.00	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	69.09 (12.52)	79.86 (11.14)
	Median	68.89	80.00
	Min, max	35.00, 91.67	53.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	2.02 (12.30)	5.42 (12.15)
	Median	0.00	5.00
	Min, max	-15.56, 45.00	-20.00, 30.00
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	67.78 (16.00)	79.42 (14.20)
	Median	73.33	80.00
	Min, max	33.33, 93.33	40.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	0.71 (14.23)	5.22 (12.38)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 46.67	-20.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	70.10 (12.60)	81.11 (11.90)
	Median	73.33	80.00
	Min, max	40.00, 93.33	60.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	3.03 (13.45)	6.67 (14.31)
	Median	6.67	6.67
	Min, max	-26.67, 40.00	-20.00, 40.00
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	69.39 (14.03)	79.42 (13.01)
	Median	66.67	80.00
	Min, max	26.67, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	2.32 (13.55)	5.22 (15.82)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-20.00, 40.00	-26.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	69.25 (16.92)	79.42 (12.05)
	Median	73.33	80.00
	Min, max	26.67, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	2.80 (17.28)	5.22 (11.88)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 53.33	-20.00, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	75.24 (15.59)	73.89 (12.59)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	26.67, 100.00	46.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	73.33 (13.80)	76.54 (11.10)
	Median	73.33	77.50
	Min, max	43.33, 98.33	43.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-1.90 (12.30)	2.65 (10.11)
	Median	-1.67	1.67
	Min, max	-23.33, 26.67	-23.33, 27.92
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	72.38 (16.00)	73.61 (13.72)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	40.00, 100.00	40.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-2.86 (13.75)	-0.28 (13.62)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 26.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	75.48 (15.08)	76.48 (15.24)
	Median	80.00	80.00
	Min, max	40.00, 100.00	20.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	0.24 (14.91)	2.59 (14.89)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 40.00	-33.33, 33.33
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	71.43 (18.22)	78.33 (12.07)
	Median	73.33	80.00
	Min, max	26.67, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	-3.81 (18.89)	4.44 (10.20)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-46.67, 26.67	-20.00, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	74.05 (15.11)	77.67 (13.76)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	40.00, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	-1.19 (10.89)	4.14 (12.50)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.00, 20.00	-20.00, 38.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	72.98 (13.68)	74.70 (13.61)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	26.67, 100.00	46.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	71.73 (13.12)	78.93 (10.69)
	Median	71.67	80.00
	Min, max	35.00, 93.33	53.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-1.25 (10.89)	4.23 (11.52)
	Median	-1.67	1.67
	Min, max	-23.33, 18.33	-23.33, 30.00
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	70.88 (16.29)	75.90 (15.26)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	33.33, 100.00	40.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-2.11 (12.88)	1.20 (14.17)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-33.33, 20.00	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	72.98 (13.60)	79.49 (12.74)
	Median	73.33	80.00
	Min, max	40.00, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (13.15)	4.79 (15.82)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 26.67	-33.33, 40.00
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	70.96 (17.28)	80.34 (12.04)
	Median	66.67	80.00
	Min, max	26.67, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-2.02 (16.54)	5.64 (13.20)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-46.67, 26.67	-26.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	72.41 (16.50)	80.00 (12.59)
	Median	80.00	80.00
	Min, max	26.67, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	-0.37 (13.61)	5.61 (11.96)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 26.67	-20.00, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	67.25 (19.69)	73.02 (12.20)
	Median	66.67	73.33
	Min, max	26.67, 100.00	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	69.89 (13.51)	75.89 (11.95)
	Median	70.00	78.33
	Min, max	41.67, 98.33	43.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	2.64 (14.38)	2.88 (10.04)
	Median	0.00	1.67
	Min, max	-16.67, 45.00	-20.00, 27.92
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	68.26 (15.82)	75.83 (11.79)
	Median	66.67	76.67
	Min, max	40.00, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	1.01 (15.81)	3.17 (11.72)
	Median	0.00	1.67
	Min, max	-20.00, 46.67	-13.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	71.88 (14.77)	76.19 (16.41)
	Median	66.67	80.00
	Min, max	40.00, 100.00	20.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	4.64 (15.37)	3.17 (12.58)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-13.33, 40.00	-33.33, 26.67
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	69.28 (13.89)	75.67 (12.66)
	Median	66.67	73.33
	Min, max	46.67, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	2.03 (16.14)	3.00 (11.34)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-20.00, 40.00	-26.67, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at screening \geq 30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	70.14 (15.81)	75.25 (13.59)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	33.33, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	2.90 (16.18)	2.58 (12.62)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.00, 53.33	-20.00, 38.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	75.62 (14.99)	74.12 (13.00)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	26.67, 100.00	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	74.42 (13.40)	75.97 (10.69)
	Median	76.67	75.83
	Min, max	43.33, 98.33	43.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-1.20 (11.09)	1.85 (12.32)
	Median	-1.67	1.67
	Min, max	-23.33, 26.67	-23.33, 27.92
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	72.76 (16.28)	73.53 (14.45)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	40.00, 100.00	40.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-2.86 (12.13)	-0.59 (14.71)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 26.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	76.00 (14.02)	75.69 (15.47)
	Median	80.00	76.67
	Min, max	40.00, 100.00	20.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	0.38 (12.73)	1.57 (17.06)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-26.67, 40.00	-33.33, 40.00
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	73.43 (16.93)	76.86 (10.54)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	26.67, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-2.19 (16.94)	2.75 (13.14)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-46.67, 26.67	-26.67, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	75.69 (15.65)	77.73 (13.14)
	Median	80.00	73.33
	Min, max	40.00, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	0.00 (13.03)	3.99 (14.10)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-20.00, 26.67	-20.00, 38.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	64.36 (15.99)	74.10 (13.38)
	Median	66.67	73.33
	Min, max	26.67, 93.33	46.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	66.49 (11.64)	80.35 (11.43)
	Median	67.50	80.00
	Min, max	35.00, 85.83	61.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	2.13 (13.86)	6.25 (8.46)
	Median	0.83	5.00
	Min, max	-21.67, 45.00	-5.00, 30.00
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	66.03 (15.14)	79.07 (13.18)
	Median	66.67	80.00
	Min, max	33.33, 93.33	60.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	1.67 (16.09)	5.20 (10.54)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 46.67	-13.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	67.95 (12.65)	81.79 (11.40)
	Median	66.67	80.00
	Min, max	40.00, 93.33	60.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	3.59 (15.80)	7.69 (10.10)
	Median	6.67	6.67
	Min, max	-26.67, 40.00	-13.33, 33.33
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	66.15 (13.85)	81.33 (14.27)
	Median	66.67	80.00
	Min, max	26.67, 93.33	53.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	1.79 (15.61)	7.47 (11.44)
	Median	3.33	6.67
	Min, max	-40.00, 40.00	-13.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	65.87 (15.31)	79.20 (13.10)
	Median	66.67	80.00
	Min, max	26.67, 93.33	53.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	2.13 (16.75)	5.33 (9.23)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 53.33	-13.33, 26.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	70.26 (18.01)	72.00 (12.47)
	Median	70.00	66.67
	Min, max	26.67, 100.00	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	69.38 (15.21)	79.70 (12.60)
	Median	70.00	80.83
	Min, max	35.00, 98.33	43.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-0.88 (10.65)	7.70 (9.90)
	Median	-1.67	5.00
	Min, max	-20.00, 26.67	-10.00, 30.00
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	69.62 (17.39)	77.47 (15.19)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	33.33, 100.00	40.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-0.64 (10.83)	5.47 (12.73)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 26.67	-26.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	71.28 (15.18)	80.00 (16.89)
	Median	73.33	80.00
	Min, max	40.00, 100.00	20.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	1.03 (13.16)	8.00 (15.52)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 40.00	-33.33, 40.00
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	69.36 (16.97)	82.40 (13.46)
	Median	70.00	86.67
	Min, max	26.67, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-0.90 (16.04)	10.40 (10.55)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-46.67, 26.67	-13.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	67.20 (19.33)	78.93 (13.43)
	Median	73.33	80.00
	Min, max	26.67, 100.00	46.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-2.93 (12.92)	6.93 (10.97)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 26.67	-6.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	71.24 (15.15)	75.62 (13.43)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	26.67, 100.00	46.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	72.27 (11.53)	76.56 (9.95)
	Median	71.67	76.67
	Min, max	43.33, 93.33	53.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	1.03 (13.57)	0.94 (10.93)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-23.33, 45.00	-23.33, 27.92
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	70.10 (15.20)	74.71 (13.31)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	40.00, 100.00	40.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	-1.14 (16.13)	-0.78 (13.31)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 46.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	73.52 (13.08)	77.14 (11.80)
	Median	73.33	80.00
	Min, max	40.00, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	2.29 (14.90)	1.52 (13.63)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 40.00	-33.33, 26.67
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	71.05 (15.42)	76.08 (10.90)
	Median	66.67	73.33
	Min, max	26.67, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	-0.19 (16.84)	0.59 (12.43)
	Median	0.00	3.33
	Min, max	-40.00, 40.00	-26.67, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	74.71 (12.69)	77.93 (12.90)
	Median	76.67	80.00
	Min, max	46.67, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	3.73 (15.33)	2.78 (12.87)
	Median	6.67	0.00
	Min, max	-26.67, 53.33	-20.00, 38.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	70.75 (16.32)	74.11 (12.70)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	26.67, 100.00	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	71.73 (13.06)	78.94 (10.13)
	Median	70.00	80.00
	Min, max	35.00, 98.33	53.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	0.99 (12.25)	4.84 (11.97)
	Median	0.00	3.33
	Min, max	-21.67, 45.00	-23.33, 30.00
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	71.09 (16.18)	76.35 (14.59)
	Median	73.33	73.33
	Min, max	33.33, 100.00	40.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	0.34 (13.71)	2.38 (14.86)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-33.33, 46.67	-33.33, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	73.33 (13.19)	79.22 (12.28)
	Median	73.33	80.00
	Min, max	40.00, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	2.59 (13.18)	5.12 (15.52)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-20.00, 40.00	-33.33, 40.00
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	71.36 (15.51)	80.48 (12.18)
	Median	73.33	80.00
	Min, max	26.67, 100.00	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	0.61 (16.07)	6.51 (12.88)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-46.67, 40.00	-26.67, 33.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	71.35 (16.21)	79.63 (11.59)
	Median	73.33	80.00
	Min, max	26.67, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	0.85 (15.20)	5.98 (13.38)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-26.67, 53.33	-20.00, 38.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	71.11 (16.90)	74.12 (14.31)
	Median	70.00	66.67
	Min, max	26.67, 93.33	46.67, 93.33
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	68.19 (13.90)	75.15 (13.32)
	Median	71.67	73.33
	Min, max	43.33, 93.33	43.33, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.92 (12.81)	1.03 (7.45)
	Median	-4.17	1.67
	Min, max	-23.33, 26.67	-15.00, 15.00
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	65.00 (15.08)	74.71 (13.07)
	Median	66.67	73.33
	Min, max	40.00, 86.67	46.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-6.11 (14.62)	0.59 (8.68)
	Median	-6.67	0.00
	Min, max	-26.67, 26.67	-13.33, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	69.44 (16.93)	76.08 (18.11)
	Median	76.67	80.00
	Min, max	40.00, 93.33	20.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-1.67 (17.55)	1.96 (12.42)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-26.67, 40.00	-33.33, 20.00
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	66.11 (17.86)	74.51 (12.07)
	Median	66.67	73.33
	Min, max	26.67, 100.00	53.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-5.00 (17.55)	0.39 (10.92)
	Median	0.00	6.67
	Min, max	-40.00, 26.67	-26.67, 20.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	72.22 (16.53)	75.29 (15.95)
	Median	76.67	73.33
	Min, max	40.00, 93.33	46.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	1.11 (12.66)	1.18 (7.90)
	Median	3.33	0.00
	Min, max	-20.00, 20.00	-20.00, 13.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	56.57 (36.78)	56.94 (37.40)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	54.46 (25.94)	79.51 (21.84)
	Median	58.33	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	-2.10 (28.97)	22.57 (37.39)
	Median	0.00	25.00
	Min, max	-66.67, 58.33	-66.67, 91.67
Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	57.58 (35.62)	73.91 (28.35)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	1.01 (33.83)	18.84 (43.61)
	Median	0.00	33.33
	Min, max	-66.67, 66.67	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	56.57 (32.79)	76.39 (33.30)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	33 (100.00)	24 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (33.33)	19.44 (42.75)
	Median	0.00	16.67
	Min, max	-66.67, 100.00	-100.00, 100.00
Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	48.48 (27.75)	81.16 (26.26)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	33 (100.00)	23 (95.83)
	Mean (SD)	-8.08 (32.31)	26.09 (31.71)
	Median	0.00	33.33
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at baseline ≤90%

Visit	Statistics	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	54.84 (32.83)	84.06 (28.19)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	31 (93.94)	23 (95.83)
	Mean (SD)	-1.08 (39.89)	28.99 (49.55)
	Median	0.00	33.33
	Min, max	-66.67, 100.00	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (33.49)	68.52 (36.47)
	Median	100.00	83.33
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	79.76 (22.39)	83.72 (23.03)
	Median	83.33	91.67
	Min, max	25.00, 100.00	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	4.76 (23.94)	15.20 (27.30)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-41.67, 100.00
Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	78.57 (28.99)	82.41 (30.33)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	3.57 (22.84)	13.89 (29.14)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	84.52 (27.94)	83.33 (28.17)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	9.52 (33.77)	14.81 (32.31)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 100.00	-66.67, 100.00
Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	77.38 (30.16)	85.19 (24.49)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	28 (100.00)	36 (100.00)
	Mean (SD)	2.38 (25.55)	16.67 (31.37)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at baseline >90%

Visit	Statistics	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	78.57 (31.71)	83.81 (28.44)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	28 (100.00)	35 (97.22)
	Mean (SD)	3.57 (38.85)	14.29 (32.63)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 100.00	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	61.40 (36.78)	56.41 (36.80)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	61.55 (24.49)	77.28 (23.60)
	Median	66.67	83.33
	Min, max	8.33, 100.00	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	0.15 (29.95)	20.87 (30.13)
	Median	0.00	16.67
	Min, max	-66.67, 58.33	-41.67, 100.00
Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	62.28 (33.04)	73.50 (31.70)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	0.88 (33.32)	17.09 (35.76)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	65.79 (31.47)	77.78 (31.84)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	4.39 (38.88)	21.37 (34.61)
	Median	0.00	33.33
	Min, max	-66.67, 100.00	-66.67, 100.00
Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	56.14 (30.12)	78.63 (27.02)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	38 (100.00)	39 (100.00)
	Mean (SD)	-5.26 (30.54)	22.22 (28.95)
	Median	0.00	33.33
	Min, max	-66.67, 33.33	-33.33, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at screening <30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	62.04 (35.77)	78.95 (30.43)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	36 (94.74)	38 (97.44)
	Mean (SD)	0.93 (44.00)	21.93 (41.93)
	Median	0.00	33.33
	Min, max	-100.00, 100.00	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	71.01 (35.25)	77.78 (33.88)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	73.55 (30.53)	90.87 (17.46)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	2.54 (21.09)	13.10 (34.42)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-25.00, 66.67	-66.67, 91.67
Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	75.36 (35.13)	90.00 (21.90)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	4.35 (20.85)	13.33 (34.88)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	75.36 (36.54)	85.71 (27.02)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	23 (100.00)	21 (100.00)
	Mean (SD)	4.35 (23.15)	7.94 (39.31)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-100.00, 66.67
Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	71.01 (33.79)	93.33 (17.44)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	0.00 (28.43)	16.67 (36.67)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-33.33, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at screening ≥30 kg

Visit	Statistics	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	72.46 (31.22)	93.33 (20.52)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	23 (100.00)	20 (95.24)
	Mean (SD)	1.45 (30.94)	16.67 (38.24)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 100.00	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	71.43 (35.37)	64.71 (34.76)
	Median	100.00	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	73.57 (22.82)	77.86 (22.60)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	25.00, 100.00	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	2.14 (27.88)	13.15 (29.61)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-66.67, 66.67	-66.67, 66.67
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	74.29 (28.11)	75.49 (31.04)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	2.86 (32.71)	10.78 (33.56)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-66.67, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	76.19 (29.78)	75.49 (34.14)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	4.76 (33.47)	10.78 (38.24)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 100.00	-100.00, 100.00
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	70.48 (28.89)	78.43 (27.07)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (100.00)
	Mean (SD)	-0.95 (29.69)	13.73 (27.36)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 LCI_{2.5} at screening <10

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	73.53 (33.61)	81.82 (26.47)
	Median	100.00	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (97.06)
	Mean (SD)	1.96 (40.15)	16.16 (40.93)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 100.00	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	56.41 (36.23)	62.82 (40.36)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	55.98 (29.96)	87.50 (21.51)
	Median	62.50	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	-0.43 (25.70)	24.68 (33.54)
	Median	0.00	20.83
	Min, max	-50.00, 58.33	-33.33, 100.00
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	57.69 (39.51)	84.00 (27.42)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	1.28 (24.00)	22.67 (36.92)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	60.26 (36.54)	87.18 (23.24)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	26 (100.00)
	Mean (SD)	3.85 (34.42)	24.36 (33.41)
	Median	0.00	33.33
	Min, max	-33.33, 100.00	-33.33, 100.00
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	50.00 (33.00)	90.67 (20.46)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (96.15)
	Mean (SD)	-6.41 (29.84)	29.33 (35.12)
	Median	0.00	33.33
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 LCI_{2.5} at screening ≥10

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	56.00 (32.94)	86.67 (30.43)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (96.15)
	Mean (SD)	0.00 (38.49)	25.33 (40.00)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 100.00	-33.33, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

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

- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	65.38 (38.27)	64.00 (35.90)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	61.86 (29.92)	84.33 (18.99)
	Median	66.67	91.67
	Min, max	0.00, 100.00	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-3.53 (24.85)	20.33 (35.69)
	Median	0.00	16.67
	Min, max	-66.67, 41.67	-41.67, 100.00
Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	65.38 (34.62)	80.00 (27.22)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (29.81)	16.00 (39.81)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	65.38 (34.62)	89.33 (23.01)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (33.99)	25.33 (41.14)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 100.00	-66.67, 100.00
Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	55.13 (35.20)	86.67 (23.57)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	26 (100.00)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-10.26 (27.92)	22.67 (34.32)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33	-33.33, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Male

Visit	Statistics	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	61.33 (36.87)	81.33 (29.00)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	25 (96.15)	25 (100.00)
	Mean (SD)	-4.00 (32.38)	17.33 (43.16)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	64.76 (35.19)	63.81 (38.24)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	69.21 (25.18)	80.40 (24.80)
	Median	75.00	91.67
	Min, max	8.33, 100.00	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	4.44 (28.00)	16.59 (28.82)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-50.00, 66.67	-66.67, 91.67
Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	68.57 (34.25)	78.43 (31.66)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	3.81 (28.89)	15.69 (32.03)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	72.38 (32.83)	74.29 (33.42)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)
	Mean (SD)	7.62 (33.42)	10.48 (32.11)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 100.00	-100.00, 66.67
Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	66.67 (29.15)	81.37 (26.20)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	35 (100.00)	34 (97.14)
	Mean (SD)	1.90 (30.19)	18.63 (29.80)
	Median	0.00	16.67
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Female

Visit	Statistics	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	69.61 (32.17)	85.86 (27.68)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	34 (97.14)	33 (94.29)
	Mean (SD)	4.90 (43.53)	22.22 (38.79)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 100.00	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	65.99 (36.32)	65.12 (37.76)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	64.91 (27.76)	82.30 (22.63)
	Median	66.67	91.67
	Min, max	0.00, 100.00	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	-1.08 (27.16)	17.18 (33.62)
	Median	0.00	8.33
	Min, max	-66.67, 66.67	-66.67, 100.00
Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	65.99 (34.35)	77.78 (31.81)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	0.00 (28.87)	13.49 (38.30)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	68.03 (33.99)	79.84 (30.11)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	49 (100.00)	43 (100.00)
	Mean (SD)	2.04 (32.92)	14.73 (40.04)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 100.00	-100.00, 100.00
Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	61.90 (31.18)	84.13 (24.68)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	49 (100.00)	42 (97.67)
	Mean (SD)	-4.08 (30.91)	19.84 (31.29)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67	-33.33, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Region = Europe

Visit	Statistics	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	63.83 (35.32)	86.18 (25.79)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	47 (95.92)	41 (95.35)
	Mean (SD)	-2.13 (39.57)	21.14 (40.66)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-100.00, 100.00	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	61.11 (37.15)	60.78 (35.81)
	Median	66.67	66.67
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	70.83 (25.99)	81.37 (22.73)
	Median	75.00	83.33
	Min, max	8.33, 100.00	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	9.72 (24.32)	20.59 (26.70)
	Median	8.33	16.67
	Min, max	-41.67, 50.00	-33.33, 66.67
Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	72.22 (34.33)	82.35 (23.91)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	11.11 (29.59)	21.57 (26.20)
	Median	16.67	33.33
	Min, max	-66.67, 33.33	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (32.18)	82.35 (31.44)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	13.89 (36.12)	21.57 (26.20)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 100.00	0.00, 66.67
Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	61.11 (37.15)	82.35 (26.66)
	Median	66.67	100.00
	Min, max	0.00, 100.00	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (24.62)	21.57 (33.21)
	Median	0.00	33.33
	Min, max	-66.67, 33.33	-33.33, 66.67

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.2
 Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Visit	Statistics	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (28.87)	78.43 (33.21)
	Median	83.33	100.00
	Min, max	33.33, 100.00	0.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	12 (100.00)	17 (100.00)
	Mean (SD)	13.89 (36.12)	17.65 (41.02)
	Median	0.00	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67	-66.67, 100.00

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the postbaseline visits. Otherwise, n is the number of subjects with non-missing values at corresponding visits. % is compliance rate and calculated based on N.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pa-sum-sub.sas
 Creation: 29JUN2021 3:34

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	78.11 (14.43)	86.30 (13.08)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	84.30 (15.63)	95.89 (6.32)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	6.16 (17.72)	9.23 (13.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	3.80 (1.98)	9.02 (2.37)
95% CI of LS mean	(-0.17, 7.76)	(4.27, 13.78)
P-value within Treatment	0.0602	0.0004
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.23 (-0.86, 11.32)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0909
Hedges' G (SD)		0.45 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.09, 0.99)
Hedges' P-value		0.0991

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	90.08 (13.97)	84.88 (14.34)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	87.26 (16.74)	96.35 (6.59)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	-2.82 (17.98)	11.75 (14.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	-4.58 (2.54)	10.27 (2.05)
95% CI of LS mean	(-9.65, 0.49)	(6.17, 14.37)
P-value within Treatment	0.0758	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	14.85 (8.37, 21.32)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		1.15 (0.27)
Hedges' 95% CI		(0.61, 1.68)
Hedges' P-value		<0.0001

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	84.94 (14.83)	86.75 (13.59)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	85.06 (18.40)	95.47 (7.17)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	-0.28 (17.09)	8.92 (13.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	-1.72 (1.85)	9.00 (1.80)
95% CI of LS mean	(-5.40, 1.96)	(5.41, 12.58)
P-value within Treatment	0.3552	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	10.72 (5.57, 15.86)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		0.94 (0.24)
Hedges' 95% CI		(0.46, 1.41)
Hedges' P-value		0.0002

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	81.40 (16.21)	83.02 (14.06)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	86.71 (11.93)	97.50 (4.59)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	5.31 (19.85)	14.22 (14.64)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	6.45 (2.84)	11.66 (3.03)
95% CI of LS mean	(0.72, 12.17)	(5.54, 17.78)
P-value within Treatment	0.0282	0.0004
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.21 (-3.16, 13.58)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2162
Hedges' G (SD)		0.37 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.23, 0.98)
Hedges' P-value		0.2201

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	88.89 (13.87)	86.90 (14.19)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	86.24 (16.86)	95.79 (6.22)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	-2.81 (17.68)	9.12 (15.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	-2.96 (1.98)	8.96 (2.07)
95% CI of LS mean	(-6.93, 1.00)	(4.83, 13.09)
P-value within Treatment	0.1400	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	11.92 (6.18, 17.67)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	<0.0001
Hedges' G (SD)		0.99 (0.25)
Hedges' 95% CI		(0.49, 1.50)
Hedges' P-value		0.0002

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	76.50 (14.51)	83.55 (13.19)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	84.98 (15.31)	96.67 (6.80)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	8.31 (17.36)	12.89 (13.20)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	5.93 (2.49)	11.87 (2.57)
95% CI of LS mean	(0.92, 10.94)	(6.72, 17.03)
P-value within Treatment	0.0214	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.94 (-1.21, 13.09)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1012
Hedges' G (SD)		0.45 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.10, 1.01)
Hedges' P-value		0.1074

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	85.90 (13.72)	81.33 (15.79)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	84.22 (17.47)	95.56 (5.78)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-1.78 (13.96)	14.22 (16.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	-1.20 (2.57)	13.32 (2.55)
95% CI of LS mean	(-6.38, 3.98)	(8.19, 18.45)
P-value within Treatment	0.6432	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	14.52 (7.10, 21.95)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0003
Hedges' G (SD)		1.10 (0.30)
Hedges' 95% CI		(0.51, 1.70)
Hedges' P-value		0.0005

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	81.90 (16.41)	88.38 (11.45)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	86.80 (15.18)	96.63 (6.94)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	4.61 (20.65)	8.11 (11.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	2.59 (1.97)	7.43 (1.98)
95% CI of LS mean	(-1.35, 6.53)	(3.48, 11.39)
P-value within Treatment	0.1933	0.0004
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.84 (-0.73, 10.42)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0876
Hedges' G (SD)		0.41 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.07, 0.89)
Hedges' P-value		0.0910

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	81.52 (16.05)	85.76 (14.14)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	85.60 (14.83)	97.43 (5.43)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	3.92 (17.32)	11.68 (14.88)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	2.63 (1.78)	10.76 (1.92)
95% CI of LS mean	(-0.91, 6.17)	(6.95, 14.57)
P-value within Treatment	0.1428	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.13 (2.93, 13.33)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0025
Hedges' G (SD)		0.64 (0.21)
Hedges' 95% CI		(0.22, 1.07)
Hedges' P-value		0.0032

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	92.13 (7.66)	84.64 (13.11)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	86.11 (21.12)	93.14 (7.74)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	-6.02 (20.44)	8.50 (12.90)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-2.46 (3.43)	7.82 (2.66)
95% CI of LS mean	(-9.50, 4.57)	(2.35, 13.30)
P-value within Treatment	0.4792	0.0069
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	10.28 (1.32, 19.24)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0260
Hedges' G (SD)		0.88 (0.38)
Hedges' 95% CI		(0.09, 1.67)
Hedges' P-value		0.0299

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	75.42 (25.87)	76.39 (21.56)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	74.55 (24.54)	85.51 (21.82)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	-1.79 (21.68)	9.66 (24.23)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	2.59 (3.19)	7.84 (3.83)
95% CI of LS mean	(-3.81, 8.99)	(0.16, 15.52)
P-value within Treatment	0.4203	0.0456
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.25 (-4.57, 15.07)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2887
Hedges' G (SD)		0.28 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.25, 0.81)
Hedges' P-value		0.2976

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	88.10 (14.48)	80.25 (18.23)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	90.08 (16.38)	87.94 (16.03)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	1.98 (16.02)	7.30 (13.46)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	1.73 (2.40)	8.04 (1.94)
95% CI of LS mean	(-3.07, 6.54)	(4.16, 11.92)
P-value within Treatment	0.4732	0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	6.30 (0.17, 12.43)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0441
Hedges' G (SD)		0.51 (0.25)
Hedges' 95% CI		(0.01, 1.02)
Hedges' P-value		0.0466

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	80.12 (23.42)	79.20 (20.26)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	81.48 (22.22)	87.43 (18.84)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	0.31 (20.83)	7.89 (20.65)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	3.22 (2.59)	6.21 (2.52)
95% CI of LS mean	(-1.93, 8.38)	(1.19, 11.24)
P-value within Treatment	0.2165	0.0160
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.99 (-4.21, 10.19)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4107
Hedges' G (SD)		0.19 (0.23)
Hedges' 95% CI		(-0.26, 0.64)
Hedges' P-value		0.4113

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	83.09 (20.34)	77.78 (18.59)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	82.61 (22.92)	86.11 (17.98)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	-0.48 (16.57)	8.89 (13.29)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	0.25 (2.68)	10.97 (2.87)
95% CI of LS mean	(-5.15, 5.66)	(5.18, 16.76)
P-value within Treatment	0.9248	0.0004
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	10.72 (2.80, 18.63)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0092
Hedges' G (SD)		0.81 (0.31)
Hedges' 95% CI		(0.19, 1.43)
Hedges' P-value		0.0120

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	85.08 (20.51)	78.43 (20.46)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	85.29 (19.67)	86.53 (17.07)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	-0.98 (17.38)	7.74 (15.59)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	1.62 (2.32)	7.32 (2.42)
95% CI of LS mean	(-3.01, 6.26)	(2.48, 12.16)
P-value within Treatment	0.4869	0.0036
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.70 (-1.03, 12.43)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0958
Hedges' G (SD)		0.40 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.08, 0.88)
Hedges' P-value		0.0976

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	76.07 (23.66)	79.06 (18.68)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	77.33 (25.15)	87.56 (20.37)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	1.33 (21.59)	8.89 (21.75)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	2.77 (3.19)	7.37 (3.28)
95% CI of LS mean	(-3.65, 9.18)	(0.77, 13.97)
P-value within Treatment	0.3902	0.0293
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.61 (-4.54, 13.75)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3165
Hedges' G (SD)		0.27 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.28, 0.83)
Hedges' P-value		0.3214

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	84.62 (21.10)	82.22 (17.57)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	85.33 (19.17)	87.11 (20.71)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-0.89 (13.95)	4.89 (18.72)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	0.23 (2.73)	5.45 (2.72)
95% CI of LS mean	(-5.26, 5.72)	(-0.01, 10.92)
P-value within Treatment	0.9322	0.0505
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.22 (-2.65, 13.09)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1887
Hedges' G (SD)		0.37 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.19, 0.93)
Hedges' P-value		0.1857

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	78.73 (22.93)	76.19 (20.72)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	79.41 (24.33)	86.87 (16.77)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	0.65 (22.38)	10.77 (17.89)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	3.44 (2.66)	9.57 (2.68)
95% CI of LS mean	(-1.87, 8.76)	(4.23, 14.92)
P-value within Treatment	0.2002	0.0007
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	6.13 (-1.40, 13.66)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1090
Hedges' G (SD)		0.38 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.09, 0.86)
Hedges' P-value		0.1123

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	79.82 (23.09)	77.52 (20.79)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	82.03 (23.35)	87.26 (20.12)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	1.42 (18.91)	9.76 (20.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	3.45 (2.25)	8.68 (2.43)
95% CI of LS mean	(-1.03, 7.93)	(3.86, 13.51)
P-value within Treatment	0.1290	0.0006
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.23 (-1.35, 11.81)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1181
Hedges' G (SD)		0.33 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.09, 0.74)
Hedges' P-value		0.1203

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	87.04 (17.62)	81.70 (16.17)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	81.48 (18.55)	86.27 (13.91)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	-5.56 (19.82)	4.58 (9.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-3.79 (3.62)	5.71 (2.65)
95% CI of LS mean	(-11.23, 3.65)	(0.25, 11.17)
P-value within Treatment	0.3049	0.0410
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	9.50 (0.19, 18.80)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0459
Hedges' G (SD)		0.80 (0.38)
Hedges' 95% CI		(0.01, 1.58)
Hedges' P-value		0.0465

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	68.69 (19.14)	75.93 (24.23)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	74.19 (16.33)	85.02 (17.60)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	5.73 (15.68)	9.66 (20.73)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	4.63 (2.63)	10.81 (3.16)
95% CI of LS mean	(-0.65, 9.91)	(4.47, 17.15)
P-value within Treatment	0.0841	0.0012
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	6.18 (-1.90, 14.26)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1310
Hedges' G (SD)		0.40 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.14, 0.93)
Hedges' P-value		0.1409

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	73.41 (21.88)	76.54 (18.74)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	74.60 (17.85)	80.00 (15.90)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	1.19 (17.20)	3.49 (16.56)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	1.55 (3.07)	5.04 (2.47)
95% CI of LS mean	(-4.60, 7.69)	(0.10, 9.99)
P-value within Treatment	0.6163	0.0458
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.50 (-4.33, 11.32)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3747
Hedges' G (SD)		0.22 (0.25)
Hedges' 95% CI		(-0.28, 0.72)
Hedges' P-value		0.3745

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	72.81 (20.29)	76.35 (20.42)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	74.07 (15.02)	80.99 (18.79)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	1.23 (14.97)	4.68 (15.20)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	0.82 (2.06)	5.99 (2.00)
95% CI of LS mean	(-3.28, 4.92)	(2.00, 9.97)
P-value within Treatment	0.6915	0.0038
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.17 (-0.55, 10.89)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0759
Hedges' G (SD)		0.41 (0.23)
Hedges' 95% CI		(-0.05, 0.86)
Hedges' P-value		0.0786

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	67.63 (20.63)	76.19 (22.30)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	74.88 (19.88)	83.89 (11.67)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	7.25 (18.23)	8.33 (23.60)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	6.97 (3.79)	8.21 (4.06)
95% CI of LS mean	(-0.68, 14.63)	(0.01, 16.41)
P-value within Treatment	0.0731	0.0498
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.24 (-9.97, 12.45)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.8245
Hedges' G (SD)		0.07 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.53, 0.66)
Hedges' P-value		0.8245

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	71.43 (20.40)	74.51 (20.93)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	73.53 (17.73)	79.12 (18.99)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	1.96 (16.52)	4.71 (17.57)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	2.22 (2.39)	4.98 (2.50)
95% CI of LS mean	(-2.55, 7.00)	(-0.01, 9.96)
P-value within Treatment	0.3561	0.0506
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.75 (-4.18, 9.69)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4309
Hedges' G (SD)		0.19 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.29, 0.67)
Hedges' P-value		0.4298

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	70.09 (20.79)	78.63 (21.06)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	75.56 (16.04)	85.78 (12.22)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	5.78 (16.39)	7.56 (19.70)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	3.26 (2.91)	7.30 (3.00)
95% CI of LS mean	(-2.59, 9.12)	(1.28, 13.33)
P-value within Treatment	0.2681	0.0186
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.04 (-4.31, 12.39)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3355
Hedges' G (SD)		0.26 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.29, 0.82)
Hedges' P-value		0.3404

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	72.65 (23.36)	82.67 (15.41)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	71.56 (21.30)	82.67 (15.41)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-1.33 (14.46)	0.00 (15.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	0.58 (2.42)	2.01 (2.41)
95% CI of LS mean	(-4.28, 5.45)	(-2.83, 6.86)
P-value within Treatment	0.8107	0.4068
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.43 (-5.55, 8.41)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.6819
Hedges' G (SD)		0.12 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.44, 0.67)
Hedges' P-value		0.6773

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	69.52 (18.15)	71.75 (23.24)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	76.47 (12.76)	81.48 (17.71)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	7.19 (17.06)	10.44 (19.23)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	5.53 (2.70)	10.48 (2.71)
95% CI of LS mean	(0.14, 10.92)	(5.06, 15.89)
P-value within Treatment	0.0444	0.0003
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.95 (-2.69, 12.58)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2006
Hedges' G (SD)		0.31 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.17, 0.78)
Hedges' P-value		0.2033

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	70.52 (21.82)	77.00 (23.05)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	73.29 (18.04)	81.57 (18.02)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	2.84 (16.94)	4.88 (16.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	3.07 (2.12)	6.50 (2.28)
95% CI of LS mean	(-1.15, 7.29)	(1.96, 11.04)
P-value within Treatment	0.1516	0.0055
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.43 (-2.76, 9.63)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2739
Hedges' G (SD)		0.23 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.18, 0.64)
Hedges' P-value		0.2752

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	72.22 (13.81)	74.51 (14.57)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	78.70 (11.07)	83.01 (13.10)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	6.48 (14.57)	8.50 (22.41)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	6.71 (5.05)	8.57 (3.75)
95% CI of LS mean	(-3.66, 17.07)	(0.85, 16.28)
P-value within Treatment	0.1952	0.0310
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.86 (-11.16, 14.88)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.7716
Hedges' G (SD)		0.11 (0.37)
Hedges' 95% CI		(-0.64, 0.86)
Hedges' P-value		0.7650

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	22
mean (SD)	70.20 (30.55)	87.12 (21.16)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	71.51 (30.18)	84.06 (19.77)
Absolute Change at Week 24		
n	31	21
mean (SD)	2.15 (24.62)	-3.97 (31.58)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	22
LS mean (SE)	2.34 (3.80)	-0.35 (4.78)
95% CI of LS mean	(-5.29, 9.98)	(-9.94, 9.24)
P-value within Treatment	0.5404	0.9420
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-2.69 (-14.70, 9.31)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.6543
Hedges' G (SD)		-0.12 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.66, 0.42)
Hedges' P-value		0.6596

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	83.33 (22.22)	74.54 (24.07)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	82.74 (21.02)	84.29 (21.37)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	-0.60 (19.50)	9.52 (19.08)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	1.69 (3.51)	9.44 (2.86)
95% CI of LS mean	(-5.33, 8.71)	(3.72, 15.16)
P-value within Treatment	0.6319	0.0016
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	7.75 (-1.25, 16.74)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0900
Hedges' G (SD)		0.43 (0.25)
Hedges' 95% CI		(-0.07, 0.93)
Hedges' P-value		0.0925

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	37
mean (SD)	71.49 (27.65)	78.83 (22.45)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	74.54 (27.74)	82.89 (22.42)
Absolute Change at Week 24		
n	36	36
mean (SD)	3.70 (23.27)	2.78 (27.17)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	37
LS mean (SE)	3.60 (3.31)	5.55 (3.31)
95% CI of LS mean	(-2.99, 10.20)	(-1.04, 12.14)
P-value within Treatment	0.2796	0.0977
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.95 (-7.40, 11.29)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.6792
Hedges' G (SD)		0.10 (0.23)
Hedges' 95% CI		(-0.36, 0.55)
Hedges' P-value		0.6787

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	84.06 (26.34)	80.16 (26.15)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	80.43 (24.95)	86.67 (16.75)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	-3.62 (20.07)	7.50 (21.27)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	-1.12 (3.67)	6.40 (3.95)
95% CI of LS mean	(-8.54, 6.30)	(-1.58, 14.38)
P-value within Treatment	0.7625	0.1130
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	7.52 (-3.37, 18.40)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1707
Hedges' G (SD)		0.41 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.19, 1.02)
Hedges' P-value		0.1750

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	32
mean (SD)	80.00 (22.07)	80.21 (18.18)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	78.43 (24.11)	85.35 (18.05)
Absolute Change at Week 24		
n	34	31
mean (SD)	-0.98 (21.69)	3.76 (21.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	32
LS mean (SE)	-1.34 (3.07)	2.86 (3.28)
95% CI of LS mean	(-7.48, 4.80)	(-3.70, 9.42)
P-value within Treatment	0.6644	0.3864
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.20 (-4.82, 13.23)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3557
Hedges' G (SD)		0.23 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.26, 0.71)
Hedges' P-value		0.3545

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	71.15 (33.52)	78.21 (29.35)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	74.67 (30.09)	82.67 (23.80)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	3.33 (23.07)	5.33 (29.15)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	5.40 (4.10)	8.73 (4.22)
95% CI of LS mean	(-2.85, 13.64)	(0.25, 17.22)
P-value within Treatment	0.1945	0.0440
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.34 (-8.43, 15.10)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.5712
Hedges' G (SD)		0.15 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.39, 0.70)
Hedges' P-value		0.5740

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	76.92 (30.58)	81.33 (21.15)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	69.33 (25.77)	83.33 (19.84)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-6.67 (23.07)	2.00 (24.21)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	-2.94 (4.09)	5.62 (4.06)
95% CI of LS mean	(-11.15, 5.28)	(-2.54, 13.78)
P-value within Treatment	0.4758	0.1721
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.56 (-3.23, 20.34)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1507
Hedges' G (SD)		0.41 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.15, 0.97)
Hedges' P-value		0.1479

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	33
mean (SD)	75.71 (25.67)	77.78 (25.57)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	82.35 (26.25)	84.85 (21.39)
Absolute Change at Week 24		
n	34	31
mean (SD)	6.37 (20.11)	6.45 (26.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	33
LS mean (SE)	5.29 (3.14)	5.91 (3.26)
95% CI of LS mean	(-0.98, 11.56)	(-0.60, 12.42)
P-value within Treatment	0.0965	0.0746
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.62 (-8.41, 9.65)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.8918
Hedges' G (SD)		0.03 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.45, 0.51)
Hedges' P-value		0.8919

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	41
mean (SD)	78.57 (27.22)	76.83 (24.97)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	76.60 (28.16)	84.96 (19.29)
Absolute Change at Week 24		
n	47	39
mean (SD)	-1.77 (23.11)	7.69 (27.80)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	41
LS mean (SE)	-0.19 (2.86)	8.58 (3.15)
95% CI of LS mean	(-5.87, 5.50)	(2.31, 14.85)
P-value within Treatment	0.9479	0.0079
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.77 (0.30, 17.24)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0426
Hedges' G (SD)		0.43 (0.21)
Hedges' 95% CI		(0.01, 0.85)
Hedges' P-value		0.0447

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	66.67 (28.43)	85.29 (19.44)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	77.78 (20.52)	82.35 (23.91)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	11.11 (14.79)	-2.94 (15.85)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	13.81 (4.66)	-0.85 (3.47)
95% CI of LS mean	(4.23, 23.38)	(-7.99, 6.30)
P-value within Treatment	0.0064	0.8089
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-14.65 (-26.70, -2.61)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0190
Hedges' G (SD)		-0.94 (0.39)
Hedges' 95% CI		(-1.74, -0.15)
Hedges' P-value		0.0215

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	82.83 (14.72)	86.11 (10.57)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	82.37 (13.83)	89.28 (10.39)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	-1.29 (16.90)	3.48 (8.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	-0.68 (1.80)	1.56 (2.16)
95% CI of LS mean	(-4.28, 2.93)	(-2.76, 5.89)
P-value within Treatment	0.7084	0.4719
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.24 (-3.29, 7.77)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4206
Hedges' G (SD)		0.21 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.32, 0.74)
Hedges' P-value		0.4281

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	82.86 (17.91)	84.63 (10.67)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	82.62 (15.00)	87.05 (15.08)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	-0.24 (14.79)	2.48 (12.53)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	-1.09 (2.13)	1.23 (1.75)
95% CI of LS mean	(-5.35, 3.17)	(-2.28, 4.73)
P-value within Treatment	0.6107	0.4864
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.32 (-3.17, 7.80)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4014
Hedges' G (SD)		0.21 (0.25)
Hedges' 95% CI		(-0.29, 0.71)
Hedges' P-value		0.4012

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	84.39 (13.18)	84.79 (11.64)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	84.81 (12.30)	90.18 (10.60)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	-0.37 (14.25)	5.44 (10.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	-0.58 (1.54)	3.44 (1.50)
95% CI of LS mean	(-3.66, 2.49)	(0.44, 6.43)
P-value within Treatment	0.7069	0.0250
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.02 (-0.28, 8.31)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0662
Hedges' G (SD)		0.42 (0.23)
Hedges' 95% CI		(-0.03, 0.88)
Hedges' P-value		0.0689

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	80.29 (20.15)	86.03 (8.41)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	78.84 (16.53)	83.67 (16.96)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	-1.45 (18.31)	-2.00 (10.40)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	-0.03 (2.35)	-2.08 (2.53)
95% CI of LS mean	(-4.78, 4.73)	(-7.19, 3.03)
P-value within Treatment	0.9913	0.4155
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-2.06 (-9.03, 4.92)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.5550
Hedges' G (SD)		-0.18 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.78, 0.42)
Hedges' P-value		0.5556

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	83.05 (16.98)	83.73 (11.15)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	84.31 (14.30)	88.08 (13.31)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	0.59 (15.34)	4.44 (12.32)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	-0.49 (1.81)	1.57 (1.88)
95% CI of LS mean	(-4.10, 3.12)	(-2.19, 5.33)
P-value within Treatment	0.7883	0.4066
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.06 (-3.17, 7.29)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4346
Hedges' G (SD)		0.19 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.29, 0.66)
Hedges' P-value		0.4336

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	82.56 (15.21)	87.18 (9.60)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	80.00 (14.14)	87.73 (13.70)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-2.67 (16.56)	0.80 (9.29)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	-0.07 (1.93)	0.27 (1.99)
95% CI of LS mean	(-3.96, 3.82)	(-3.74, 4.27)
P-value within Treatment	0.9715	0.8939
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.34 (-5.22, 5.89)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.9035
Hedges' G (SD)		0.03 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.52, 0.58)
Hedges' P-value		0.9041

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	79.74 (20.52)	82.67 (11.86)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	78.40 (15.43)	86.67 (15.28)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-2.13 (15.12)	4.00 (13.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	-1.36 (2.01)	3.70 (2.00)
95% CI of LS mean	(-5.40, 2.68)	(-0.32, 7.71)
P-value within Treatment	0.5023	0.0703
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.05 (-0.73, 10.84)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0854
Hedges' G (SD)		0.49 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.07, 1.05)
Hedges' P-value		0.0852

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	85.14 (11.67)	87.05 (9.28)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	85.49 (12.76)	88.89 (11.86)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	0.20 (16.45)	2.02 (9.64)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	0.21 (1.73)	0.06 (1.74)
95% CI of LS mean	(-3.25, 3.66)	(-3.42, 3.55)
P-value within Treatment	0.9042	0.9712
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-0.15 (-5.05, 4.76)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.9528
Hedges' G (SD)		-0.01 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.49, 0.46)
Hedges' P-value		0.9528

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	82.59 (14.90)	85.58 (9.64)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	83.69 (14.16)	89.59 (11.84)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	0.57 (15.78)	4.23 (11.23)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	0.86 (1.47)	2.31 (1.59)
95% CI of LS mean	(-2.07, 3.78)	(-0.84, 5.46)
P-value within Treatment	0.5614	0.1490
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.45 (-2.85, 5.75)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.5045
Hedges' G (SD)		0.14 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.27, 0.55)
Hedges' P-value		0.5048

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	83.89 (21.17)	84.31 (12.90)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	77.78 (14.31)	83.92 (16.17)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	-6.11 (15.43)	-0.39 (10.66)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-6.31 (3.21)	-0.18 (2.40)
95% CI of LS mean	(-12.90, 0.29)	(-5.13, 4.76)
P-value within Treatment	0.0601	0.9392
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	6.12 (-2.18, 14.42)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1417
Hedges' G (SD)		0.57 (0.37)
Hedges' 95% CI		(-0.20, 1.34)
Hedges' P-value		0.1384

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	68.01 (20.37)	78.24 (12.89)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	71.68 (20.46)	78.26 (17.24)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	2.87 (16.72)	-0.97 (20.63)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	0.74 (2.41)	-0.15 (2.89)
95% CI of LS mean	(-4.09, 5.57)	(-5.95, 5.65)
P-value within Treatment	0.7595	0.9597
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-0.89 (-8.29, 6.51)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.8109
Hedges' G (SD)		-0.06 (0.26)
Hedges' 95% CI		(-0.59, 0.47)
Hedges' P-value		0.8138

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	73.02 (18.00)	77.78 (17.42)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	75.40 (18.48)	85.08 (13.99)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	2.38 (18.23)	7.94 (19.72)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	3.30 (3.21)	7.55 (2.59)
95% CI of LS mean	(-3.12, 9.73)	(2.37, 12.74)
P-value within Treatment	0.3079	0.0050
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.25 (-3.94, 12.44)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3036
Hedges' G (SD)		0.26 (0.25)
Hedges' 95% CI		(-0.24, 0.76)
Hedges' P-value		0.3039

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	71.64 (19.28)	80.91 (12.98)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	75.00 (19.22)	83.33 (16.08)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	2.47 (16.61)	2.92 (17.84)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	2.02 (2.22)	3.89 (2.16)
95% CI of LS mean	(-2.40, 6.44)	(-0.41, 8.19)
P-value within Treatment	0.3652	0.0752
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.87 (-4.30, 8.04)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.5470
Hedges' G (SD)		0.14 (0.23)
Hedges' 95% CI		(-0.31, 0.59)
Hedges' P-value		0.5472

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	68.12 (19.62)	72.49 (18.80)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	71.01 (20.03)	80.56 (14.81)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	2.90 (18.72)	7.22 (24.79)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	4.57 (3.70)	7.68 (3.97)
95% CI of LS mean	(-2.90, 12.04)	(-0.34, 15.71)
P-value within Treatment	0.2239	0.0600
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.12 (-7.83, 14.07)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.5687
Hedges' G (SD)		0.17 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.43, 0.77)
Hedges' P-value		0.5693

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	76.19 (17.90)	78.43 (15.46)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	76.80 (19.02)	81.48 (13.80)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	0.00 (17.08)	3.70 (16.59)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	2.33 (2.47)	5.76 (2.58)
95% CI of LS mean	(-2.61, 7.27)	(0.61, 10.91)
P-value within Treatment	0.3494	0.0291
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.43 (-3.74, 10.60)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3427
Hedges' G (SD)		0.23 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.25, 0.71)
Hedges' P-value		0.3420

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	62.39 (18.61)	77.35 (16.17)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	68.89 (19.51)	83.56 (17.89)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	6.22 (17.30)	5.33 (24.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	3.93 (3.23)	4.41 (3.33)
95% CI of LS mean	(-2.56, 10.43)	(-2.28, 11.10)
P-value within Treatment	0.2292	0.1912
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.48 (-8.79, 9.75)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.9180
Hedges' G (SD)		0.03 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.52, 0.58)
Hedges' P-value		0.9185

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	72.22 (21.14)	78.67 (17.54)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	72.44 (22.02)	85.33 (16.58)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-0.44 (13.41)	6.67 (25.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	0.65 (3.14)	8.67 (3.11)
95% CI of LS mean	(-5.67, 6.96)	(2.41, 14.93)
P-value within Treatment	0.8373	0.0076
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.03 (-1.03, 17.08)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0811
Hedges' G (SD)		0.50 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.06, 1.06)
Hedges' P-value		0.0803

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	68.89 (18.04)	77.46 (14.38)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	74.18 (17.67)	80.13 (14.63)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	4.90 (19.57)	2.69 (16.20)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	4.75 (2.51)	3.03 (2.53)
95% CI of LS mean	(-0.27, 9.77)	(-2.02, 8.08)
P-value within Treatment	0.0632	0.2354
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-1.72 (-8.84, 5.40)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.6310
Hedges' G (SD)		-0.11 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.59, 0.36)
Hedges' P-value		0.6314

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	68.48 (18.19)	77.78 (16.97)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	72.34 (20.05)	82.66 (16.30)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	3.31 (18.38)	4.88 (23.31)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	4.51 (2.33)	5.10 (2.51)
95% CI of LS mean	(-0.12, 9.15)	(0.11, 10.09)
P-value within Treatment	0.0563	0.0452
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.59 (-6.22, 7.40)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.8637
Hedges' G (SD)		0.04 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.38, 0.45)
Hedges' P-value		0.8636

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	77.78 (22.72)	78.43 (12.09)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	77.78 (17.08)	81.70 (14.13)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	0.00 (12.54)	3.27 (10.95)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-2.32 (3.29)	5.52 (2.48)
95% CI of LS mean	(-9.07, 4.43)	(0.40, 10.65)
P-value within Treatment	0.4862	0.0359
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	7.84 (-0.69, 16.37)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0700
Hedges' G (SD)		0.71 (0.38)
Hedges' 95% CI		(-0.06, 1.49)
Hedges' P-value		0.0708

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	80.81 (19.35)	88.37 (12.83)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	83.06 (19.45)	91.15 (8.39)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	2.02 (14.51)	3.11 (12.42)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	-0.41 (2.08)	2.89 (2.50)
95% CI of LS mean	(-4.57, 3.76)	(-2.12, 7.89)
P-value within Treatment	0.8449	0.2528
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.29 (-3.09, 9.68)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3055
Hedges' G (SD)		0.27 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.26, 0.80)
Hedges' P-value		0.3151

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	90.63 (10.18)	91.90 (9.29)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	87.80 (14.91)	91.62 (11.26)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	-2.83 (14.87)	-0.05 (8.09)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	-3.37 (1.63)	1.32 (1.32)
95% CI of LS mean	(-6.62, -0.11)	(-1.32, 3.96)
P-value within Treatment	0.0430	0.3212
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	4.69 (0.53, 8.85)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0278
Hedges' G (SD)		0.56 (0.25)
Hedges' 95% CI		(0.06, 1.07)
Hedges' P-value		0.0304

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	85.64 (17.05)	90.60 (10.85)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	84.03 (19.40)	92.18 (10.46)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	-2.08 (16.14)	1.83 (10.89)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	-2.87 (1.68)	3.03 (1.64)
95% CI of LS mean	(-6.22, 0.49)	(-0.23, 6.29)
P-value within Treatment	0.0925	0.0681
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.90 (1.22, 10.58)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0142
Hedges' G (SD)		0.57 (0.23)
Hedges' 95% CI		(0.11, 1.03)
Hedges' P-value		0.0161

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	84.78 (15.77)	90.28 (11.21)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	87.32 (14.07)	90.00 (9.60)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	2.54 (12.10)	0.00 (8.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	1.79 (1.93)	0.26 (2.08)
95% CI of LS mean	(-2.11, 5.70)	(-3.94, 4.45)
P-value within Treatment	0.3596	0.9012
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-1.53 (-7.26, 4.19)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.5920
Hedges' G (SD)		-0.16 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.76, 0.44)
Hedges' P-value		0.5924

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	90.12 (11.07)	90.32 (10.24)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	89.34 (14.59)	91.40 (10.99)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	-0.98 (14.14)	1.37 (8.89)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	-2.66 (1.42)	2.91 (1.48)
95% CI of LS mean	(-5.50, 0.18)	(-0.05, 5.88)
P-value within Treatment	0.0662	0.0540
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.57 (1.45, 9.70)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0089
Hedges' G (SD)		0.65 (0.24)
Hedges' 95% CI		(0.16, 1.13)
Hedges' P-value		0.0102

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	78.85 (20.17)	90.71 (11.86)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	79.83 (19.75)	91.48 (9.12)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	0.67 (15.81)	0.98 (11.59)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	0.92 (2.34)	1.57 (2.39)
95% CI of LS mean	(-3.78, 5.62)	(-3.24, 6.38)
P-value within Treatment	0.6971	0.5153
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.65 (-6.04, 7.34)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.8454
Hedges' G (SD)		0.05 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.50, 0.60)
Hedges' P-value		0.8461

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	86.70 (17.36)	92.33 (7.86)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	83.00 (20.16)	94.29 (6.38)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-3.83 (11.66)	1.95 (7.29)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	-3.46 (2.01)	1.99 (1.99)
95% CI of LS mean	(-7.49, 0.58)	(-2.01, 6.00)
P-value within Treatment	0.0913	0.3213
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.45 (-0.34, 11.24)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0643
Hedges' G (SD)		0.53 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.03, 1.10)
Hedges' P-value		0.0641

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	84.29 (15.92)	89.17 (12.55)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	87.01 (15.28)	89.27 (11.89)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	2.33 (16.35)	0.63 (11.80)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	0.15 (1.74)	2.17 (1.75)
95% CI of LS mean	(-3.32, 3.62)	(-1.32, 5.65)
P-value within Treatment	0.9317	0.2192
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.02 (-2.90, 6.93)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4156
Hedges' G (SD)		0.19 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.28, 0.67)
Hedges' P-value		0.4168

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	83.42 (17.40)	89.34 (11.65)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	85.64 (17.13)	90.53 (10.30)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	1.95 (12.79)	1.61 (11.18)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	0.24 (1.45)	2.66 (1.56)
95% CI of LS mean	(-2.63, 3.11)	(-0.43, 5.75)
P-value within Treatment	0.8674	0.0907
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.42 (-1.80, 6.64)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2577
Hedges' G (SD)		0.24 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.18, 0.65)
Hedges' P-value		0.2590

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	93.06 (8.58)	93.38 (8.21)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	84.03 (19.45)	93.59 (9.68)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	-9.03 (18.96)	0.21 (6.76)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-10.61 (2.55)	0.59 (1.87)
95% CI of LS mean	(-15.86, -5.36)	(-3.26, 4.44)
P-value within Treatment	0.0003	0.7561
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	11.19 (4.63, 17.76)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0017
Hedges' G (SD)		1.33 (0.41)
Hedges' 95% CI		(0.50, 2.16)
Hedges' P-value		0.0029

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	77.27 (19.46)	82.99 (16.57)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	78.67 (18.43)	84.78 (15.82)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	0.45 (21.63)	2.17 (16.52)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	0.80 (2.94)	0.98 (3.54)
95% CI of LS mean	(-5.10, 6.70)	(-6.11, 8.07)
P-value within Treatment	0.7872	0.7828
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.18 (-8.85, 9.21)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.9680
Hedges' G (SD)		0.01 (0.26)
Hedges' 95% CI		(-0.52, 0.54)
Hedges' P-value		0.9686

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	80.95 (17.25)	79.40 (18.31)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	81.25 (15.98)	78.97 (18.39)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	0.30 (13.32)	0.16 (16.22)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	-1.15 (2.37)	2.48 (1.92)
95% CI of LS mean	(-5.90, 3.59)	(-1.35, 6.31)
P-value within Treatment	0.6291	0.2006
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.63 (-2.42, 9.68)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2348
Hedges' G (SD)		0.30 (0.25)
Hedges' 95% CI		(-0.20, 0.80)
Hedges' P-value		0.2358

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	81.36 (17.05)	80.98 (19.59)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	80.02 (17.47)	82.53 (18.60)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	-2.39 (17.43)	2.05 (18.15)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	-0.75 (2.39)	2.01 (2.33)
95% CI of LS mean	(-5.51, 4.01)	(-2.63, 6.65)
P-value within Treatment	0.7550	0.3914
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.76 (-3.90, 9.41)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4118
Hedges' G (SD)		0.19 (0.23)
Hedges' 95% CI		(-0.26, 0.64)
Hedges' P-value		0.4125

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	75.00 (20.26)	80.56 (13.52)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	79.71 (17.19)	78.89 (15.38)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	4.71 (18.43)	-1.11 (11.90)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	3.98 (2.75)	2.47 (2.95)
95% CI of LS mean	(-1.58, 9.53)	(-3.49, 8.43)
P-value within Treatment	0.1560	0.4076
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-1.51 (-9.65, 6.63)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.7106
Hedges' G (SD)		-0.11 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.71, 0.49)
Hedges' P-value		0.7108

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	79.29 (17.89)	80.88 (17.47)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	79.82 (15.31)	83.33 (17.68)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	0.41 (15.63)	3.03 (16.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	0.11 (2.28)	2.36 (2.38)
95% CI of LS mean	(-4.44, 4.66)	(-2.40, 7.11)
P-value within Treatment	0.9611	0.3258
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.24 (-4.36, 8.85)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4999
Hedges' G (SD)		0.16 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.31, 0.64)
Hedges' P-value		0.4986

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	78.53 (19.46)	80.77 (18.07)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	80.00 (19.84)	78.56 (17.26)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	0.33 (21.17)	-1.78 (15.38)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	1.93 (3.04)	1.28 (3.13)
95% CI of LS mean	(-4.18, 8.05)	(-5.02, 7.57)
P-value within Treatment	0.5282	0.6855
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-0.66 (-9.38, 8.07)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.8803
Hedges' G (SD)		-0.04 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.59, 0.51)
Hedges' P-value		0.8811

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	77.88 (17.94)	77.00 (18.52)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	75.33 (19.76)	79.67 (18.80)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-2.67 (18.12)	2.67 (15.54)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	1.11 (2.88)	2.82 (2.86)
95% CI of LS mean	(-4.68, 6.90)	(-2.93, 8.56)
P-value within Treatment	0.7013	0.3288
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.71 (-6.60, 10.01)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.6813
Hedges' G (SD)		0.12 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.44, 0.67)
Hedges' P-value		0.6761

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	79.76 (18.99)	83.57 (16.60)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	83.25 (14.47)	82.49 (16.66)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	2.61 (17.87)	-0.34 (16.85)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	0.87 (2.43)	1.38 (2.45)
95% CI of LS mean	(-3.99, 5.73)	(-3.51, 6.27)
P-value within Treatment	0.7223	0.5748
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	0.51 (-6.38, 7.40)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.8827
Hedges' G (SD)		0.04 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.44, 0.51)
Hedges' P-value		0.8827

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	78.40 (18.47)	82.75 (17.00)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	80.26 (17.55)	81.57 (18.19)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	1.18 (18.15)	-0.54 (15.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	2.08 (2.04)	0.19 (2.19)
95% CI of LS mean	(-1.97, 6.13)	(-4.17, 4.55)
P-value within Treatment	0.3111	0.9303
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-1.88 (-7.83, 4.07)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.5309
Hedges' G (SD)		-0.13 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.54, 0.28)
Hedges' P-value		0.5311

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	81.25 (18.84)	75.98 (18.61)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	78.47 (16.46)	80.56 (16.26)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	-2.78 (17.88)	4.58 (16.75)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-7.36 (4.05)	7.14 (2.98)
95% CI of LS mean	(-15.68, 0.96)	(1.00, 13.27)
P-value within Treatment	0.0806	0.0244
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	14.50 (4.07, 24.92)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0083
Hedges' G (SD)		1.08 (0.39)
Hedges' 95% CI		(0.28, 1.89)
Hedges' P-value		0.0104

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	57.24 (20.81)	57.41 (19.57)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	60.93 (16.20)	62.80 (18.83)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	3.94 (22.32)	5.31 (25.92)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	4.37 (3.49)	9.80 (4.19)
95% CI of LS mean	(-2.64, 11.38)	(1.40, 18.20)
P-value within Treatment	0.2165	0.0231
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.43 (-5.31, 16.17)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3154
Hedges' G (SD)		0.26 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.27, 0.80)
Hedges' P-value		0.3246

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	63.49 (19.09)	60.49 (21.97)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	63.49 (15.67)	65.40 (21.69)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	0.00 (17.63)	5.71 (17.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	-0.32 (2.80)	5.42 (2.26)
95% CI of LS mean	(-5.92, 5.28)	(0.90, 9.95)
P-value within Treatment	0.9087	0.0196
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.75 (-1.40, 12.89)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1128
Hedges' G (SD)		0.40 (0.25)
Hedges' 95% CI		(-0.10, 0.90)
Hedges' P-value		0.1151

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	62.28 (17.81)	58.69 (22.65)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	61.11 (16.27)	65.79 (19.57)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	-1.23 (16.54)	7.89 (23.38)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	-0.32 (2.70)	9.65 (2.63)
95% CI of LS mean	(-5.69, 5.06)	(4.41, 14.88)
P-value within Treatment	0.9068	0.0005
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	9.96 (2.45, 17.47)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0100
Hedges' G (SD)		0.60 (0.23)
Hedges' 95% CI		(0.14, 1.06)
Hedges' P-value		0.0116

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	56.52 (23.43)	60.32 (17.77)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	63.77 (15.43)	61.67 (22.36)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	7.25 (24.30)	1.11 (14.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	6.74 (3.49)	0.86 (3.74)
95% CI of LS mean	(-0.30, 13.78)	(-6.70, 8.41)
P-value within Treatment	0.0603	0.8200
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-5.88 (-16.20, 4.44)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2564
Hedges' G (SD)		-0.34 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.94, 0.26)
Hedges' P-value		0.2597

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	63.17 (17.62)	56.86 (20.24)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	63.40 (16.30)	65.99 (17.77)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	0.00 (17.30)	10.10 (21.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	1.06 (2.79)	8.23 (2.91)
95% CI of LS mean	(-4.50, 6.62)	(2.42, 14.03)
P-value within Treatment	0.7047	0.0062
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	7.17 (-0.91, 15.24)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0809
Hedges' G (SD)		0.42 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.06, 0.90)
Hedges' P-value		0.0828

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	55.98 (22.77)	62.39 (21.79)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	60.44 (15.41)	62.22 (23.79)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	4.89 (23.59)	-0.44 (18.28)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	3.71 (3.44)	2.81 (3.53)
95% CI of LS mean	(-3.20, 10.62)	(-4.29, 9.91)
P-value within Treatment	0.2855	0.4304
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-0.91 (-10.76, 8.94)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.8542
Hedges' G (SD)		-0.05 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.60, 0.50)
Hedges' P-value		0.8550

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	58.12 (18.94)	55.56 (20.54)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	56.89 (16.77)	59.56 (18.67)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-1.33 (15.82)	4.00 (24.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	-0.30 (3.40)	8.04 (3.37)
95% CI of LS mean	(-7.14, 6.53)	(1.26, 14.82)
P-value within Treatment	0.9292	0.0212
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.34 (-1.46, 18.15)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0935
Hedges' G (SD)		0.48 (0.28)
Hedges' 95% CI		(-0.08, 1.04)
Hedges' P-value		0.0924

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	61.59 (21.11)	61.90 (21.10)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	66.01 (14.20)	68.01 (21.29)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	4.58 (22.74)	6.73 (17.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	3.80 (2.88)	5.79 (2.90)
95% CI of LS mean	(-1.96, 9.55)	(0.01, 11.57)
P-value within Treatment	0.1923	0.0498
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	1.99 (-6.16, 10.15)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.6276
Hedges' G (SD)		0.12 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.36, 0.59)
Hedges' P-value		0.6280

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	58.28 (19.32)	61.24 (20.91)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	61.94 (15.50)	65.04 (21.45)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	3.78 (20.89)	4.34 (23.55)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	3.70 (2.48)	6.23 (2.66)
95% CI of LS mean	(-1.21, 8.62)	(0.94, 11.52)
P-value within Treatment	0.1380	0.0215
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.53 (-4.70, 9.75)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.4888
Hedges' G (SD)		0.14 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.27, 0.56)
Hedges' P-value		0.4891

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	67.59 (22.45)	54.25 (20.74)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	62.96 (17.94)	62.75 (18.40)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	-4.63 (16.04)	8.50 (12.75)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-4.15 (4.76)	8.41 (3.54)
95% CI of LS mean	(-13.92, 5.62)	(1.13, 15.70)
P-value within Treatment	0.3910	0.0253
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	12.56 (0.28, 24.84)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0453
Hedges' G (SD)		0.79 (0.38)
Hedges' 95% CI		(0.01, 1.58)
Hedges' P-value		0.0468

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	67.07 (16.15)	74.44 (13.99)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	69.25 (16.92)	79.42 (12.05)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	2.80 (17.28)	5.22 (11.88)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	1.13 (2.08)	3.97 (2.49)
95% CI of LS mean	(-3.03, 5.29)	(-1.03, 8.97)
P-value within Treatment	0.5885	0.1172
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	2.84 (-3.53, 9.21)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3751
Hedges' G (SD)		0.23 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.30, 0.76)
Hedges' P-value		0.3848

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	75.24 (15.59)	73.89 (12.59)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	74.05 (15.11)	77.67 (13.76)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	-1.19 (10.89)	4.14 (12.50)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	-3.14 (2.25)	2.33 (1.83)
95% CI of LS mean	(-7.63, 1.35)	(-1.33, 5.98)
P-value within Treatment	0.1674	0.2077
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.47 (-0.28, 11.21)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0619
Hedges' G (SD)		0.47 (0.25)
Hedges' 95% CI		(-0.03, 0.98)
Hedges' P-value		0.0648

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	72.98 (13.68)	74.70 (13.61)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	72.41 (16.50)	80.00 (12.59)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	-0.37 (13.61)	5.61 (11.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	-0.93 (1.84)	4.20 (1.79)
95% CI of LS mean	(-4.60, 2.74)	(0.62, 7.77)
P-value within Treatment	0.6156	0.0221
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	5.12 (0.00, 10.25)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0501
Hedges' G (SD)		0.45 (0.23)
Hedges' 95% CI		(-0.01, 0.90)
Hedges' P-value		0.0528

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	67.25 (19.69)	73.02 (12.20)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	70.14 (15.81)	75.25 (13.59)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	2.90 (16.18)	2.58 (12.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	2.61 (2.60)	2.27 (2.79)
95% CI of LS mean	(-2.63, 7.86)	(-3.36, 7.89)
P-value within Treatment	0.3202	0.4207
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-0.35 (-8.03, 7.34)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.9278
Hedges' G (SD)		-0.03 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.63, 0.57)
Hedges' P-value		0.9278

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	75.62 (14.99)	74.12 (13.00)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	75.69 (15.65)	77.73 (13.14)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	0.00 (13.03)	3.99 (14.10)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	-1.55 (2.01)	2.32 (2.09)
95% CI of LS mean	(-5.56, 2.46)	(-1.87, 6.50)
P-value within Treatment	0.4439	0.2728
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.86 (-1.95, 9.68)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1894
Hedges' G (SD)		0.32 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.16, 0.80)
Hedges' P-value		0.1902

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 LCI_{2.5} at screening ≥ 10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	64.36 (15.99)	74.10 (13.38)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	65.87 (15.31)	79.20 (13.10)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	2.13 (16.75)	5.33 (9.23)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	2.54 (2.26)	5.98 (2.33)
95% CI of LS mean	(-2.00, 7.09)	(1.30, 10.66)
P-value within Treatment	0.2663	0.0133
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.44 (-3.05, 9.92)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2917
Hedges' G (SD)		0.29 (0.27)
Hedges' 95% CI		(-0.26, 0.84)
Hedges' P-value		0.2972

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	70.26 (18.01)	72.00 (12.47)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	67.20 (19.33)	78.93 (13.43)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-2.93 (12.92)	6.93 (10.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	-1.11 (2.12)	7.72 (2.11)
95% CI of LS mean	(-5.38, 3.15)	(3.48, 11.96)
P-value within Treatment	0.6019	0.0006
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.84 (2.72, 14.96)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0055
Hedges' G (SD)		0.81 (0.29)
Hedges' 95% CI		(0.24, 1.39)
Hedges' P-value		0.0066

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	71.24 (15.15)	75.62 (13.43)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	74.71 (12.69)	77.93 (12.90)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	3.73 (15.33)	2.78 (12.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	0.96 (2.05)	0.63 (2.06)
95% CI of LS mean	(-3.14, 5.06)	(-3.48, 4.75)
P-value within Treatment	0.6423	0.7594
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	-0.32 (-6.13, 5.49)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.9116
Hedges' G (SD)		-0.03 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.50, 0.45)
Hedges' P-value		0.9116

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
- SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	70.75 (16.32)	74.11 (12.70)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	71.35 (16.21)	79.63 (11.59)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	0.85 (15.20)	5.98 (13.38)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	1.07 (1.72)	4.62 (1.85)
95% CI of LS mean	(-2.34, 4.48)	(0.95, 8.29)
P-value within Treatment	0.5348	0.0143
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.55 (-1.47, 8.56)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.1632
Hedges' G (SD)		0.29 (0.21)
Hedges' 95% CI		(-0.12, 0.71)
Hedges' P-value		0.1652

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	71.11 (16.90)	74.12 (14.31)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	72.22 (16.53)	75.29 (15.95)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	1.11 (12.66)	1.18 (7.90)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	-2.80 (3.32)	1.10 (2.51)
95% CI of LS mean	(-9.62, 4.02)	(-4.06, 6.26)
P-value within Treatment	0.4065	0.6655
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	3.90 (-4.71, 12.51)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3607
Hedges' G (SD)		0.35 (0.37)
Hedges' 95% CI		(-0.41, 1.11)
Hedges' P-value		0.3517

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33	ELX/TEZ/IVA N = 24
Baseline		
n	33	24
mean (SD)	56.57 (36.78)	56.94 (37.40)
Week 24		
n	31	23
mean (SD)	54.84 (32.83)	84.06 (28.19)
Absolute Change at Week 24		
n	31	23
mean (SD)	-1.08 (39.89)	28.99 (49.55)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	33	24
LS mean (SE)	-2.82 (5.89)	22.25 (7.07)
95% CI of LS mean	(-14.64, 9.00)	(8.08, 36.43)
P-value within Treatment	0.6346	0.0027
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	25.07 (6.94, 43.20)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0076
Hedges' G (SD)		0.72 (0.27)
Hedges' 95% CI		(0.18, 1.27)
Hedges' P-value		0.0105

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28	ELX/TEZ/IVA N = 36
Baseline		
n	28	36
mean (SD)	75.00 (33.49)	68.52 (36.47)
Week 24		
n	28	35
mean (SD)	78.57 (31.71)	83.81 (28.44)
Absolute Change at Week 24		
n	28	35
mean (SD)	3.57 (38.85)	14.29 (32.63)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	28	36
LS mean (SE)	7.19 (5.33)	15.47 (4.32)
95% CI of LS mean	(-3.45, 17.84)	(6.83, 24.12)
P-value within Treatment	0.1818	0.0007
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.28 (-5.33, 21.90)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2286
Hedges' G (SD)		0.30 (0.25)
Hedges' 95% CI		(-0.20, 0.80)
Hedges' P-value		0.2297

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38	ELX/TEZ/IVA N = 39
Baseline		
n	38	39
mean (SD)	61.40 (36.78)	56.41 (36.80)
Week 24		
n	36	38
mean (SD)	62.04 (35.77)	78.95 (30.43)
Absolute Change at Week 24		
n	36	38
mean (SD)	0.93 (44.00)	21.93 (41.93)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	38	39
LS mean (SE)	1.21 (4.95)	20.83 (4.82)
95% CI of LS mean	(-8.65, 11.07)	(11.23, 30.44)
P-value within Treatment	0.8076	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	19.62 (5.85, 33.40)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0058
Hedges' G (SD)		0.64 (0.23)
Hedges' 95% CI		(0.18, 1.10)
Hedges' P-value		0.0071

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo N = 23	ELX/TEZ/IVA N = 21
Baseline		
n	23	21
mean (SD)	71.01 (35.25)	77.78 (33.88)
Week 24		
n	23	20
mean (SD)	72.46 (31.22)	93.33 (20.52)
Absolute Change at Week 24		
n	23	20
mean (SD)	1.45 (30.94)	16.67 (38.24)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	23	21
LS mean (SE)	2.54 (5.95)	13.50 (6.38)
95% CI of LS mean	(-9.48, 14.56)	(0.63, 26.37)
P-value within Treatment	0.6718	0.0403
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	10.96 (-6.63, 28.55)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2154
Hedges' G (SD)		0.37 (0.30)
Hedges' 95% CI		(-0.23, 0.98)
Hedges' P-value		0.2193

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 34
Baseline		
n	35	34
mean (SD)	71.43 (35.37)	64.71 (34.76)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	73.53 (33.61)	81.82 (26.47)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	1.96 (40.15)	16.16 (40.93)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	34
LS mean (SE)	3.40 (4.83)	11.85 (5.04)
95% CI of LS mean	(-6.26, 13.05)	(1.79, 21.91)
P-value within Treatment	0.4848	0.0216
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	8.46 (-5.54, 22.45)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.2320
Hedges' G (SD)		0.29 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.19, 0.77)
Hedges' P-value		0.2324

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 26
Baseline		
n	26	26
mean (SD)	56.41 (36.23)	62.82 (40.36)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	56.00 (32.94)	86.67 (30.43)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	0.00 (38.49)	25.33 (40.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	26
LS mean (SE)	-0.62 (5.91)	26.92 (6.08)
95% CI of LS mean	(-12.50, 11.26)	(14.72, 39.13)
P-value within Treatment	0.9163	<0.0001
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	27.55 (10.61, 44.49)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0020
Hedges' G (SD)		0.89 (0.29)
Hedges' 95% CI		(0.31, 1.46)
Hedges' P-value		0.0032

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Male

	Placebo N = 26	ELX/TEZ/IVA N = 25
Baseline		
n	26	25
mean (SD)	65.38 (38.27)	64.00 (35.90)
Week 24		
n	25	25
mean (SD)	61.33 (36.87)	81.33 (29.00)
Absolute Change at Week 24		
n	25	25
mean (SD)	-4.00 (32.38)	17.33 (43.16)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	26	25
LS mean (SE)	-2.41 (6.34)	19.88 (6.28)
95% CI of LS mean	(-15.16, 10.33)	(7.24, 32.52)
P-value within Treatment	0.7049	0.0027
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	22.29 (4.01, 40.57)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0179
Hedges' G (SD)		0.69 (0.28)
Hedges' 95% CI		(0.12, 1.26)
Hedges' P-value		0.0191

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Female

	Placebo N = 35	ELX/TEZ/IVA N = 35
Baseline		
n	35	35
mean (SD)	64.76 (35.19)	63.81 (38.24)
Week 24		
n	34	33
mean (SD)	69.61 (32.17)	85.86 (27.68)
Absolute Change at Week 24		
n	34	33
mean (SD)	4.90 (43.53)	22.22 (38.79)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	35	35
LS mean (SE)	4.52 (4.85)	16.88 (4.88)
95% CI of LS mean	(-5.16, 14.21)	(7.14, 26.62)
P-value within Treatment	0.3547	0.0009
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	12.36 (-1.38, 26.09)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0770
Hedges' G (SD)		0.42 (0.24)
Hedges' 95% CI		(-0.05, 0.90)
Hedges' P-value		0.0804

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Region = Europe

	Placebo N = 49	ELX/TEZ/IVA N = 43
Baseline		
n	49	43
mean (SD)	65.99 (36.32)	65.12 (37.76)
Week 24		
n	47	41
mean (SD)	63.83 (35.32)	86.18 (25.79)
Absolute Change at Week 24		
n	47	41
mean (SD)	-2.13 (39.57)	21.14 (40.66)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	49	43
LS mean (SE)	-1.11 (4.37)	16.82 (4.70)
95% CI of LS mean	(-9.79, 7.58)	(7.48, 26.16)
P-value within Treatment	0.8005	0.0006
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	17.92 (5.17, 30.68)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.0064
Hedges' G (SD)		0.58 (0.21)
Hedges' 95% CI		(0.16, 1.00)
Hedges' P-value		0.0075

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.3
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline		
n	12	17
mean (SD)	61.11 (37.15)	60.78 (35.81)
Week 24		
n	12	17
mean (SD)	75.00 (28.87)	78.43 (33.21)
Absolute Change at Week 24		
n	12	17
mean (SD)	13.89 (36.12)	17.65 (41.02)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	17
LS mean (SE)	9.66 (8.86)	20.39 (6.51)
95% CI of LS mean	(-8.55, 27.88)	(6.99, 33.79)
P-value within Treatment	0.2853	0.0044
LS mean Diff (ELX/TEZ/IVA vs Placebo), 95% CI	-	10.73 (-12.08, 33.53)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs Placebo)	-	0.3423
Hedges' G (SD)		0.37 (0.37)
Hedges' 95% CI		(-0.39, 1.12)
Hedges' P-value		0.3305

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.
 - SMD (standardized mean difference) is the LS mean difference (ELX/TEZ/IVA vs Placebo) divided by the pooled standard deviation. The unbiased estimate of Hedges' G is the product of SMD and the correction factor $1-3/(4m-1)$, where m is the degree of freedom.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.12.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.0317*
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.1434*
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.0547*
Sex (Male vs. Female) [1]	0.5640*
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.7359*

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
- [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
- [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
-If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- N/C: model does not converge.

Table 2.2.12.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	17 (51.52)	15 (62.50)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2371 (0.8051, 1.9010)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.3317*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.6744 (0.5112, 5.4850)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3945
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.12.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	6 (21.43)	24 (66.67)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.4565 (1.7469, 6.8393)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0004*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		14.0670 (3.2584, 60.7303)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0004
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.12.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	10 (26.32)	23 (58.97)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.1182 (1.1650, 3.8512)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0139*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.8621 (1.4374, 10.3767)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0074
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.12.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	13 (56.52)	16 (76.19)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3028 (0.8545, 1.9864)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2190*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2655 (0.6029, 8.5129)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2260
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.12.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	8 (22.86)	19 (55.88)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.5049 (1.2875, 4.8734)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0068
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.2333 (1.8986, 20.4648)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0026
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3682 (0.1621, 0.5743)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0005

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.12.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	15 (57.69)	20 (76.92)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2647 (0.8666, 1.8458)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2233*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1044 (0.6094, 7.2669)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2393
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.12.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	10 (38.46)	19 (76.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8757 (1.0772, 3.2661)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0262
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.7954 (1.3624, 16.8789)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0146
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3502 (0.0865, 0.6140)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0093

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.12.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	13 (37.14)	20 (57.14)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5115 (0.9412, 2.4276)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0874*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.6188 (0.8967, 7.6480)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0783
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.12.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	19 (38.78)	30 (69.77)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7860 (1.2226, 2.6092)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0027*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.3382 (1.6637, 11.3126)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0027
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.12.2
 ≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	4 (33.33)	9 (52.94)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0302 (0.3419, 3.1047)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.9578
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4584 (0.2695, 7.8906)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6614
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0899 (-0.3253, 0.5051)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.6712

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.1263*
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.0321*
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.1609*
Sex (Male vs. Female) [1]	0.1228*
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Body

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.4098
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.4213
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.8677
Sex (Male vs. Female) [1]	0.0430
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.8199

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.2928*
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.1828
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.6111*
Sex (Male vs. Female) [1]	0.3746
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.6427

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Eat

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.0183
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.4929
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.3109
Sex (Male vs. Female) [1]	0.2296
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.2695

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	-
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	-
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	-
Sex (Male vs. Female) [1]	-
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.3520
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.8083
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.8532
Sex (Male vs. Female) [1]	0.0521
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.5538

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Physical

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	-
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	-
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	-
Sex (Male vs. Female) [1]	-
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	-

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: School

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.4863
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.1563
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.8351
Sex (Male vs. Female) [1]	0.5790
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.0376

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.8527
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.0243
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.1249
Sex (Male vs. Female) [1]	0.7857
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.1502

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	-
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.2058
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	-
Sex (Male vs. Female) [1]	-
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.4928

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Weight

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV ₁ at baseline (≤90% vs. >90%) [1]	0.8087
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg) [2]	0.9927
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10) [1]	0.3173*
Sex (Male vs. Female) [1]	0.4412
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia) [1]	0.8690

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.
 - [1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - [2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline LCI_{2.5} as covariates; Distribution: binomial, link: log.
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (15.15)	6 (25.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8131 (0.6661, 4.9347)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2441*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1613 (0.5129, 9.1079)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2936
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (3.57)	11 (30.56)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		8.7361 (1.1477, 66.4995)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0364*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		12.4249 (1.4230, 108.4902)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0227
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (2.63)	11 (28.21)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		9.3479 (1.2396, 70.4918)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0301*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		14.1003 (1.6495, 120.5342)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0156
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (21.74)	6 (28.57)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2829 (0.4427, 3.7174)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.6463
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4049 (0.3521, 5.6058)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6302
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0745 (-0.1809, 0.3299)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.5675

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (2.86)	7 (20.59)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		8.0949 (1.1457, 57.1958)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0361*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		10.6757 (1.1537, 98.7839)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0370
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (19.23)	10 (38.46)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9527 (0.7412, 5.1448)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1758
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.4881 (0.6983, 8.8653)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1597
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2075 (-0.0282, 0.4433)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0845

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (3.85)	8 (32.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		7.4486 (0.9726, 57.0441)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0532
Odds Ratio (OR) (95% CI)		11.2837 (1.2119, 105.0577)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0333
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (14.29)	9 (25.71)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7496 (0.6610, 4.6311)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2600*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0832 (0.6017, 7.2125)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2468
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (12.24)	12 (27.91)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.2399 (0.9416, 5.3284)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0682*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.8629 (0.9351, 8.7654)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0654
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	0	5 (29.41)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	-
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (21.21)	7 (29.17)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4268 (0.5390, 3.7775)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4742
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5796 (0.4628, 5.3920)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.4655
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1005 (-0.1406, 0.3415)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.4141

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (10.71)	10 (27.78)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.6251 (0.7775, 8.8632)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1200
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.3182 (0.7799, 14.1175)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1045
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2091 (-0.0126, 0.4307)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0645

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (18.42)	10 (25.64)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3154 (0.5529, 3.1292)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5353
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4419 (0.4785, 4.3450)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.5155
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0809 (-0.1007, 0.2625)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.3826

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (13.04)	7 (33.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9168 (0.8562, 9.9363)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0869
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.5029 (0.7537, 16.2794)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1098
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2143 (-0.0290, 0.4577)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0843

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (14.29)	9 (26.47)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4405 (0.4970, 4.1752)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5015
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.8315 (0.5205, 6.4443)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3458
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1200 (-0.0674, 0.3074)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.2096

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (19.23)	8 (30.77)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9891 (0.7141, 5.5402)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1883
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9372 (0.5222, 7.1866)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3229
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0949 (-0.1530, 0.3428)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.4532

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (3.85)	7 (28.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		7.7773 (0.8392, 72.0773)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0710*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		10.9084 (1.1635, 102.2686)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0364
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	9 (25.71)	10 (28.57)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1012 (0.5003, 2.4238)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.8107
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1491 (0.3988, 3.3111)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7969
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0286 (-0.1815, 0.2388)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.7896

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	9 (18.37)	15 (34.88)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9135 (0.9233, 3.9656)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0809
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.3753 (0.9076, 6.2164)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0780
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1676 (-0.0107, 0.3460)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0655

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (8.33)	2 (11.76)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3974 (0.0961, 20.3287)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.8065
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4533 (0.0969, 21.7855)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7867
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (12.12)	7 (29.17)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.1823 (0.7040, 6.7644)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1764
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.5196 (0.8307, 14.9120)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0876
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1991 (0.0023, 0.3960)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0474

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (14.29)	6 (16.67)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3583 (0.4631, 3.9838)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5769*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4744 (0.3259, 6.6695)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6141
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (5.26)	7 (17.95)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.8317 (0.8687, 16.9010)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0760
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.9253 (0.9059, 26.7783)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0650
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (26.09)	6 (28.57)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8261 (0.2738, 2.4928)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7346
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9682 (0.2419, 3.8746)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.9635
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0257 (-0.2933, 0.2418)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.8506

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (14.29)	6 (17.65)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4489 (0.5206, 4.0323)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4777*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5814 (0.4098, 6.1023)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.5059
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (11.54)	7 (26.92)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8603 (0.6335, 5.4627)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2587*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.6263 (0.4945, 13.9471)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2570
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (3.85)	3 (12.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.6361 (0.3170, 21.9220)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.3698*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.8906 (0.2494, 33.5001)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3958
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (20.00)	10 (28.57)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2631 (0.5536, 2.8819)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5790
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.6643 (0.5284, 5.2419)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3842
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (12.24)	7 (16.28)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3041 (0.4797, 3.5458)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.6028
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4400 (0.4344, 4.7731)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.5509
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0660 (-0.0704, 0.2025)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.3429

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (16.67)	6 (35.29)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8956 (0.4217, 8.5206)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4043*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.4835 (0.3252, 18.9658)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3805
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	11 (33.33)	3 (12.50)
Number of subjects with missing value at baseline	0	2
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	2
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3415 (0.1076, 1.0843)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0684
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2568 (0.0600, 1.0997)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0670
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1921 (-0.4061, 0.0219)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0784

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (14.29)	11 (30.56)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8980 (0.6512, 5.5321)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2404
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2817 (0.6048, 8.6078)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2233
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	11 (28.95)	9 (23.08)
Number of subjects with missing value at baseline	0	2
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	2
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7387 (0.3401, 1.6043)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4440
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6970 (0.2469, 1.9674)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.4953
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0550 (-0.2498, 0.1397)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.5798

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (17.39)	5 (23.81)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2190 (0.3601, 4.1261)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7502*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2997 (0.2844, 5.9397)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7353
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (14.29)	7 (20.59)
Number of subjects with missing value at baseline	0	2
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	2
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1544 (0.3981, 3.3474)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7916
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2945 (0.3470, 4.8291)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7008
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (38.46)	7 (26.92)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6763 (0.2944, 1.5536)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.3567
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5823 (0.1768, 1.9180)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3739
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1162 (-0.3727, 0.1403)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.3747

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (19.23)	8 (32.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5540 (0.5206, 4.6385)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4295
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.8658 (0.4866, 7.1545)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3631
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (28.57)	6 (17.14)
Number of subjects with missing value at baseline	0	2
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	2
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5737 (0.2381, 1.3821)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2155
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4855 (0.1502, 1.5693)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2274
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1052 (-0.2973, 0.0869)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.2832

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	11 (22.45)	11 (25.58)
Number of subjects with missing value at baseline	0	2
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	2
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0403 (0.4902, 2.2077)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.9181
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1290 (0.4273, 2.9834)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.8066
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0620 (-0.1166, 0.2406)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.4962

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (33.33)	3 (17.65)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3556 (0.1164, 1.0862)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0696*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1777 (0.0205, 1.5365)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1165
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 33	N = 24
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 28	N = 36
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
- [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
- For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at screening <30 kg

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 38	N = 39
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
- [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
- For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
>15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at screening ≥30 kg

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 23	N = 21
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
- [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
- For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Emotion
LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 35	N = 34
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Emotion
LCI_{2.5} at screening ≥10

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 26	N = 26
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Male

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 26	N = 25
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Female

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 35	N = 35
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Region = Europe

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 49	N = 43
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 12	N = 17
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (12.12)	5 (20.83)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3764 (0.3984, 4.7552)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.6135*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5586 (0.3401, 7.1424)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.5677
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	8 (28.57)	9 (25.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1219 (0.4992, 2.5212)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7806
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0581 (0.3162, 3.5405)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.9270
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0053 (-0.2469, 0.2364)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.9659

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (18.42)	8 (20.51)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0825 (0.4359, 2.6880)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.8644
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0855 (0.3462, 3.4042)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.8881
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0091 (-0.1688, 0.1871)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.9198

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (21.74)	6 (28.57)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4182 (0.5061, 3.9746)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5063
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5479 (0.3843, 6.2344)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.5388
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0593 (-0.2015, 0.3202)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.6557

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (20.00)	8 (23.53)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4356 (0.5800, 3.5528)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4342
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4786 (0.4450, 4.9129)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.5232
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0265 (-0.1648, 0.2178)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.7861

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (19.23)	6 (23.08)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1705 (0.3928, 3.4884)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7775
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2070 (0.3090, 4.7155)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7867
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0316 (-0.1892, 0.2523)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.7792

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (11.54)	8 (32.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.7265 (0.7996, 9.2968)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1090
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.7792 (0.8057, 17.7266)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0918
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2102 (-0.0077, 0.4281)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0587

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	9 (25.71)	6 (17.14)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6757 (0.2677, 1.7052)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4065
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5998 (0.1876, 1.9173)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3886
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0924 (-0.2831, 0.0982)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.3419

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	11 (22.45)	11 (25.58)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1505 (0.5537, 2.3906)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7070
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1984 (0.4577, 3.1378)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7125
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0320 (-0.1431, 0.2070)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.7204

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (8.33)	3 (17.65)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.4865 (0.4565, 26.6252)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2286*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.7070 (0.2035, 108.8663)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3338
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 33	N = 24
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 28	N = 36
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at screening <30 kg

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 38	N = 39
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
>15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at screening ≥30 kg

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 23	N = 21
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
- [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
- For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Physical
LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 35	N = 34
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
- [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
- For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Physical
LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 26	N = 26
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
- [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
- For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Male

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 26	N = 25
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Female

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 35	N = 35
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Physical
Region = Europe

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 49	N = 43
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Physical
Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 12	N = 17
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (18.18)	3 (12.50)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7915 (0.2189, 2.8612)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7213*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7025 (0.1429, 3.4549)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6640
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (14.29)	7 (19.44)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4681 (0.4641, 4.6435)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5134
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5850 (0.3928, 6.3958)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.5176
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0706 (-0.1256, 0.2669)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.4804

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (10.53)	7 (17.95)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6440 (0.5142, 5.2557)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.4018
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7977 (0.4755, 6.7970)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3874
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0961 (-0.0602, 0.2524)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.2282

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (26.09)	3 (14.29)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4447 (0.1142, 1.7323)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2428
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4287 (0.0889, 2.0683)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2915
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1195 (-0.3510, 0.1119)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.3114

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (14.29)	5 (14.71)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0329 (0.3189, 3.3452)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.9569
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0507 (0.2644, 4.1757)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.9440
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0234 (-0.1781, 0.2249)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.8200

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (19.23)	5 (19.23)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8017 (0.2395, 2.6832)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.7199
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8794 (0.2137, 3.6187)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.8587
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0104 (-0.2016, 0.2224)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.9232

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (15.38)	5 (20.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2940 (0.3813, 4.3911)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.6793
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4471 (0.3165, 6.6157)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6337
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0890 (-0.1311, 0.3092)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.4280

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (17.14)	5 (14.29)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7118 (0.2296, 2.2066)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5559
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7778 (0.2098, 2.8838)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7071
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0175 (-0.1661, 0.2010)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.8519

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	9 (18.37)	4 (9.30)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3983 (0.1228, 1.2921)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1252
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4163 (0.1125, 1.5404)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1893
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (8.33)	6 (35.29)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.7806 (0.9494, 24.0733)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0578*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.7214 (0.6328, 94.2134)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1093
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (30.30)	8 (33.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9526 (0.4461, 2.0341)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.9002
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1930 (0.3743, 3.8028)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7654
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0686 (-0.1679, 0.3050)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.5698

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (17.86)	8 (22.22)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3576 (0.5028, 3.6658)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5464
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5818 (0.4297, 5.8222)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.4904
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (18.42)	13 (33.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7934 (0.7985, 4.0277)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1571
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1873 (0.7554, 6.3336)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1491
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1467 (-0.0471, 0.3406)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.1379

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	8 (34.78)	3 (14.29)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3184 (0.0882, 1.1497)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0806
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2817 (0.0606, 1.3097)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1061
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2008 (-0.4463, 0.0446)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.1088

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (17.14)	10 (29.41)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6563 (0.6733, 4.0745)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2719
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9314 (0.5931, 6.2888)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2745
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1406 (-0.0923, 0.3735)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.2367

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	9 (34.62)	6 (23.08)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5627 (0.2190, 1.4460)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2324
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5261 (0.1512, 1.8304)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.3127
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1078 (-0.3550, 0.1394)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.3928

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (19.23)	6 (24.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3420 (0.4499, 4.0027)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.5978
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4513 (0.3588, 5.8707)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.6014
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0574 (-0.1743, 0.2892)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.6271

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (28.57)	10 (28.57)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9816 (0.4624, 2.0837)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.9615
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9812 (0.3450, 2.7909)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.9716
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0043 (-0.2152, 0.2067)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.9684

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	14 (28.57)	11 (25.58)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8508 (0.4244, 1.7056)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.6488
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8447 (0.3334, 2.1400)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7220
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0249 (-0.2094, 0.1596)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.7917

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (8.33)	5 (29.41)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.3127 (0.4438, 24.7290)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2429
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.2784 (0.3827, 47.8275)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2379
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 33	N = 24
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 28	N = 36
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (7.89)	7 (17.95)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.3447 (0.6856, 8.0191)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1744
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2690 (0.5239, 9.8265)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2733
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0462 (-0.1186, 0.2110)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.5825

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (13.04)	2 (9.52)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8096 (0.1421, 4.6139)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.8120
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7431 (0.1095, 5.0413)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.7612
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Vitality
LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 35	N = 34
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

- [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
- [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
- For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Vitality
LCI_{2.5} at screening ≥10

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 26	N = 26
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Sex = Male

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 26	N = 25
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Sex = Female

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 35	N = 35
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (10.20)	8 (18.60)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7412 (0.6155, 4.9261)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.2959
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9070 (0.5662, 6.4223)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2974
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0809 (-0.0614, 0.2231)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.2651

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (8.33)	1 (5.88)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8605 (0.0450, 16.4740)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.9206
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8646 (0.0335, 22.3118)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.9301
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	9 (27.27)	14 (58.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0353 (1.0530, 3.9339)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0345
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.5901 (1.1595, 11.1161)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0267
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2954 (0.0459, 0.5449)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0203

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (25.00)	16 (44.44)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7775 (0.8459, 3.7350)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1289
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.6749 (0.8438, 8.4794)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0946
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	N/C

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	12 (31.58)	23 (58.97)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8055 (1.0519, 3.0992)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0321
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.9692 (1.1539, 7.6402)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0240
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2591 (0.0444, 0.4739)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0180

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (17.39)	7 (33.33)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0446 (0.7046, 5.9335)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1882
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.6490 (0.6247, 11.2320)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1863
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1527 (-0.1053, 0.4107)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.2461

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (28.57)	16 (47.06)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3828 (0.6979, 2.7398)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.3529
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.8915 (0.6757, 5.2949)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.2249
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1472 (-0.0859, 0.3803)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.2158

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (23.08)	14 (53.85)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.7177 (1.2188, 6.0596)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0145*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.6884 (1.5980, 27.9940)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0093
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3066 (0.0595, 0.5538)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0150

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (19.23)	13 (52.00)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.6575 (1.0910, 6.4735)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0314
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.6384 (1.2552, 17.1407)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0214
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3328 (0.0800, 0.5855)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0099

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	11 (31.43)	17 (48.57)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6284 (0.9303, 2.8502)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0878
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1691 (0.7839, 6.0020)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.1359
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1515 (-0.0690, 0.3720)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.1782

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	12 (24.49)	19 (44.19)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7548 (0.9791, 3.1450)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.0589
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.4213 (0.9695, 6.0472)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0583
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1737 (-0.0163, 0.3636)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0732

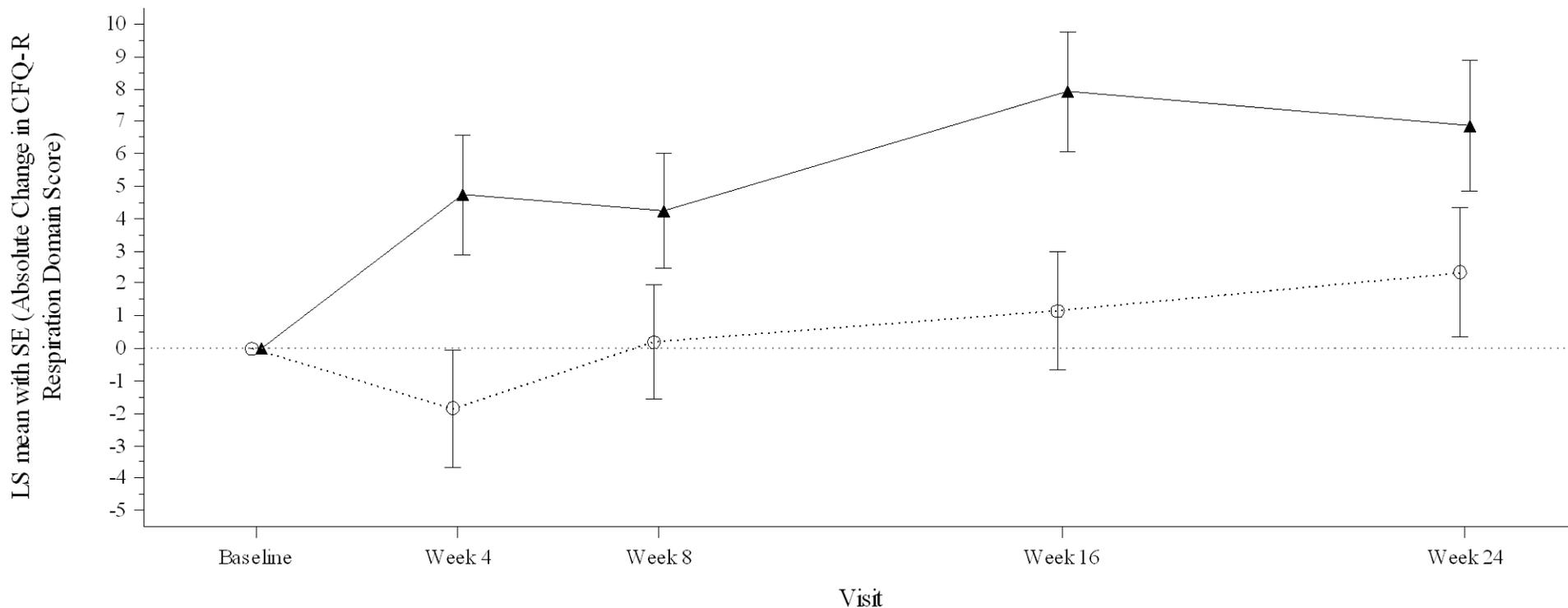
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Table 2.2.13.2
 ≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (33.33)	11 (64.71)
Number of subjects with missing value at baseline	0	0
Number of subjects with missing value through Week 24	0	0
Number of subjects with missing value at baseline or through Week 24	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9964 (0.7339, 5.4309)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]	-	0.1758
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.9408 (0.7909, 30.8660)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]	-	0.0875
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3694 (-0.0045, 0.7433)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]	-	0.0528

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - [1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - [2] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
 - [3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
 - For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from Generalized Linear Model.
 -N/C: model does not converge.

Figure 2.1.8.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration



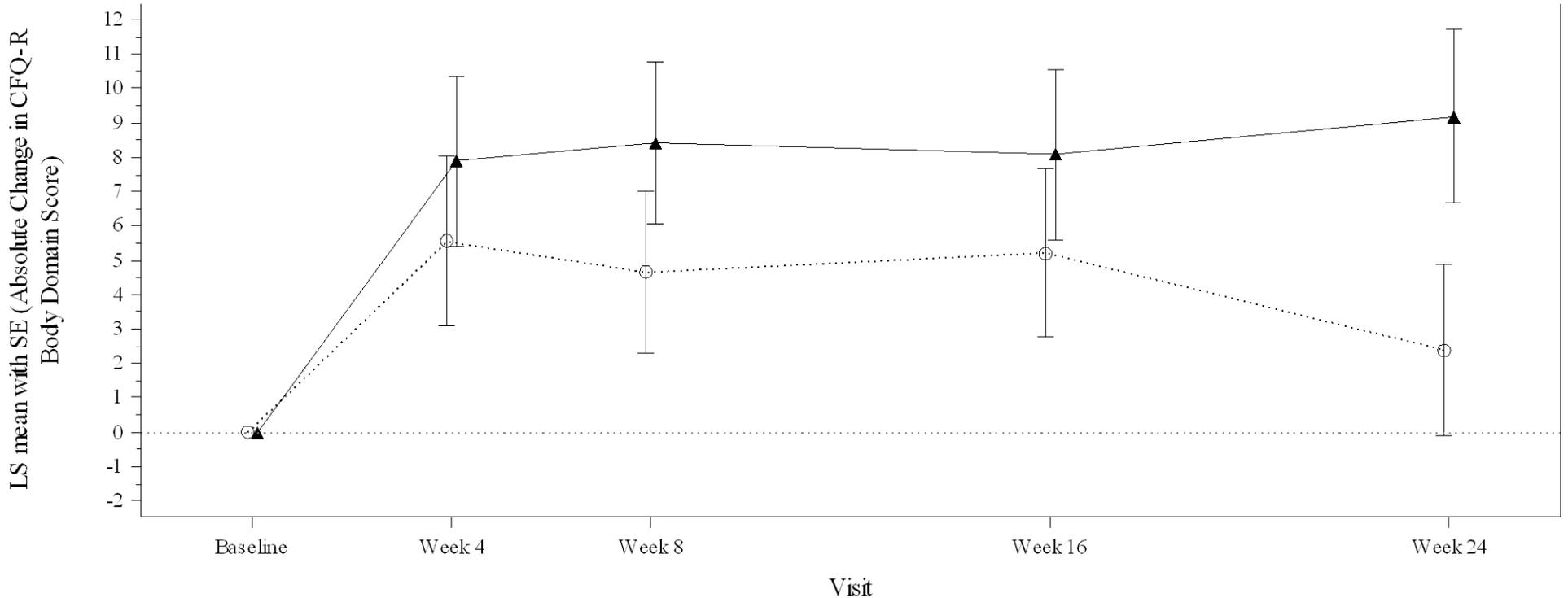
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	58	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.8.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Body



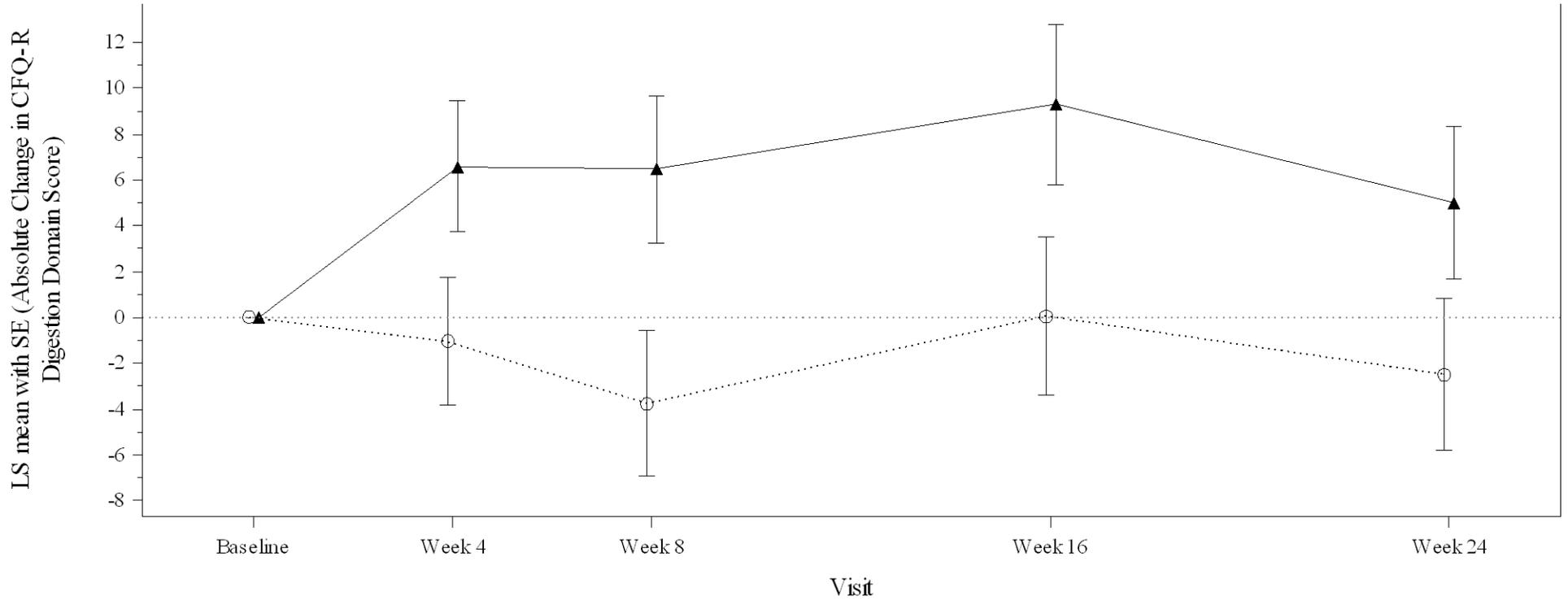
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.8.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion



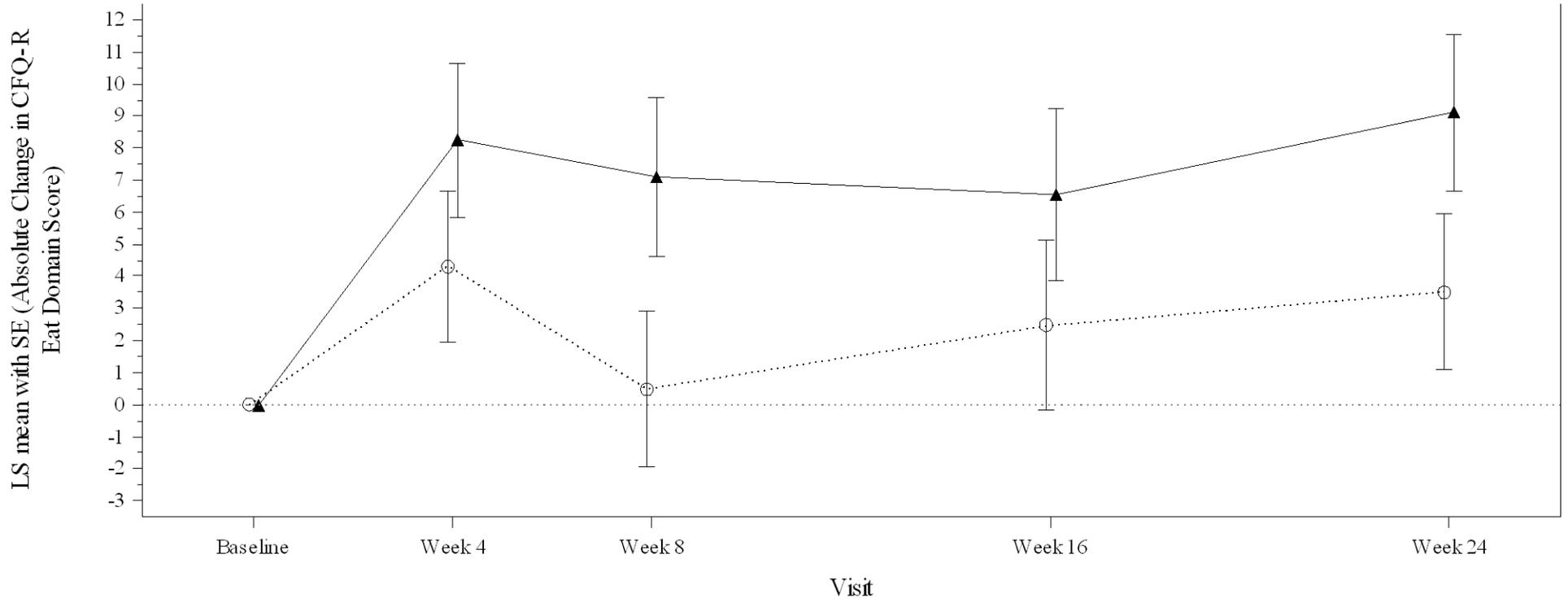
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	58	59	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.8.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Eat



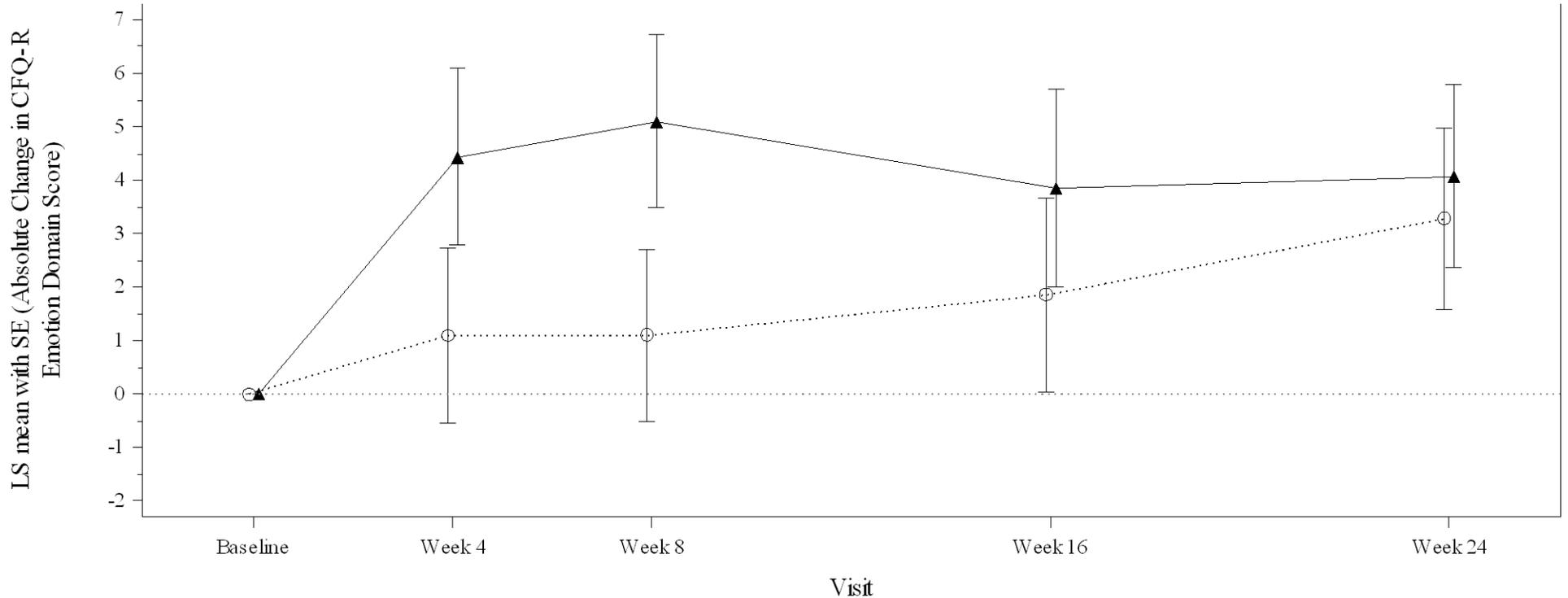
Number of patients at each visit:

Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.8.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion



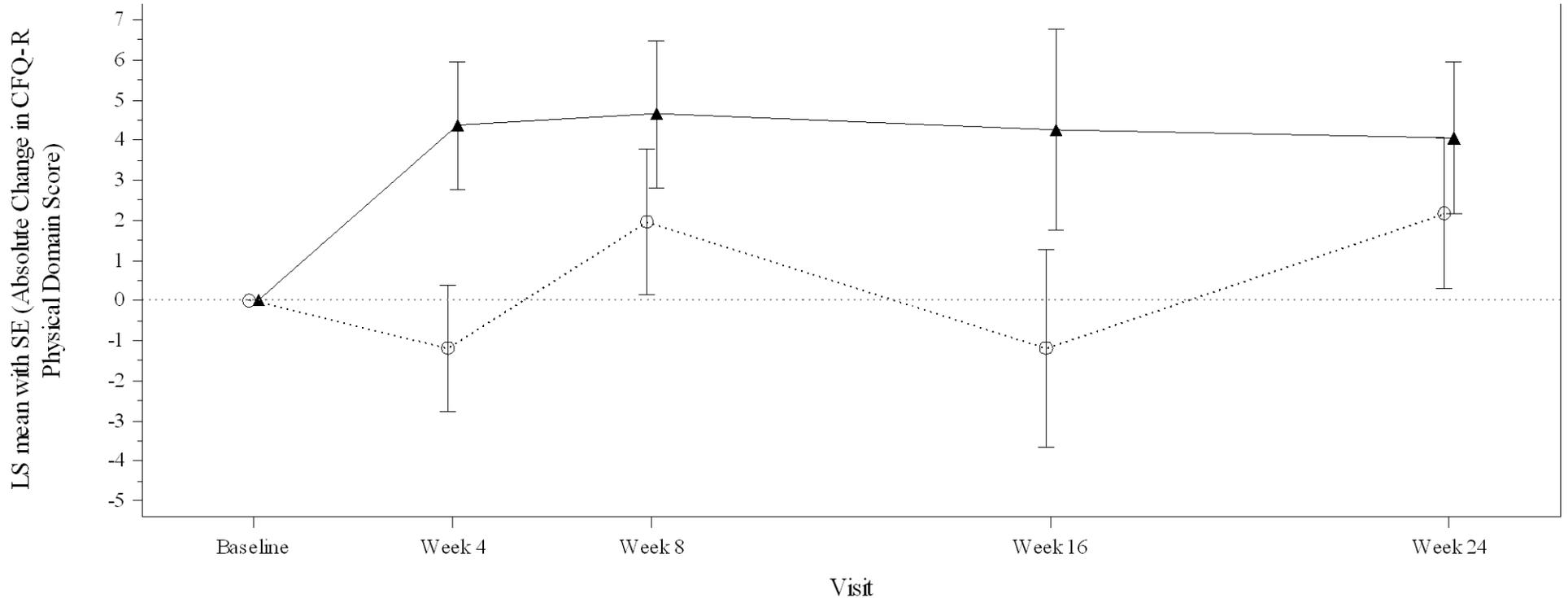
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.8.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Physical



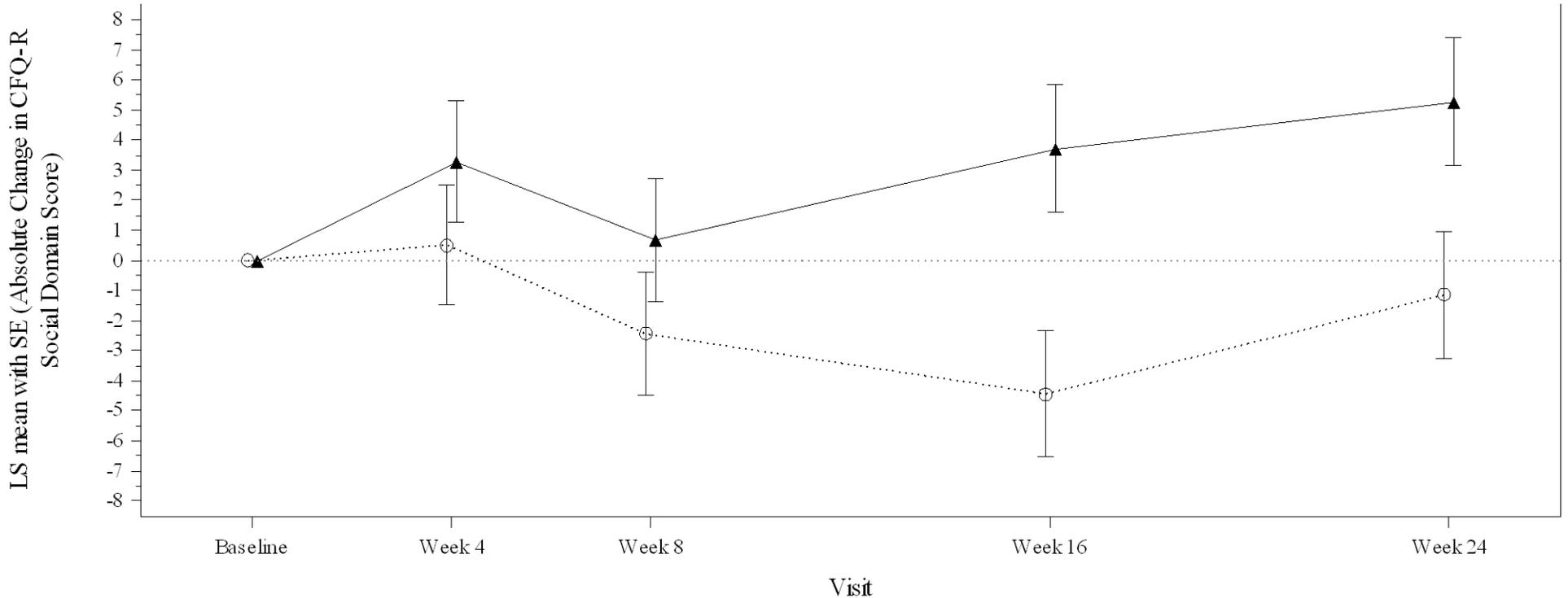
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.8.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Social



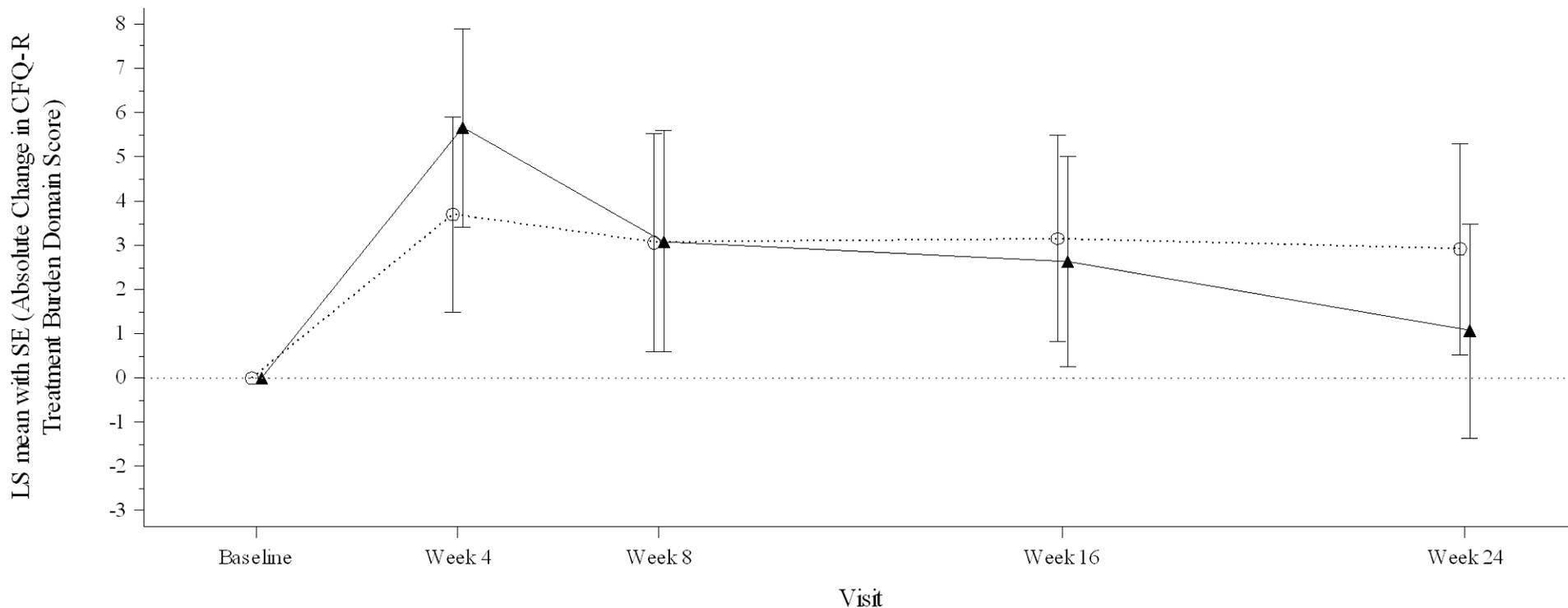
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.8.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden



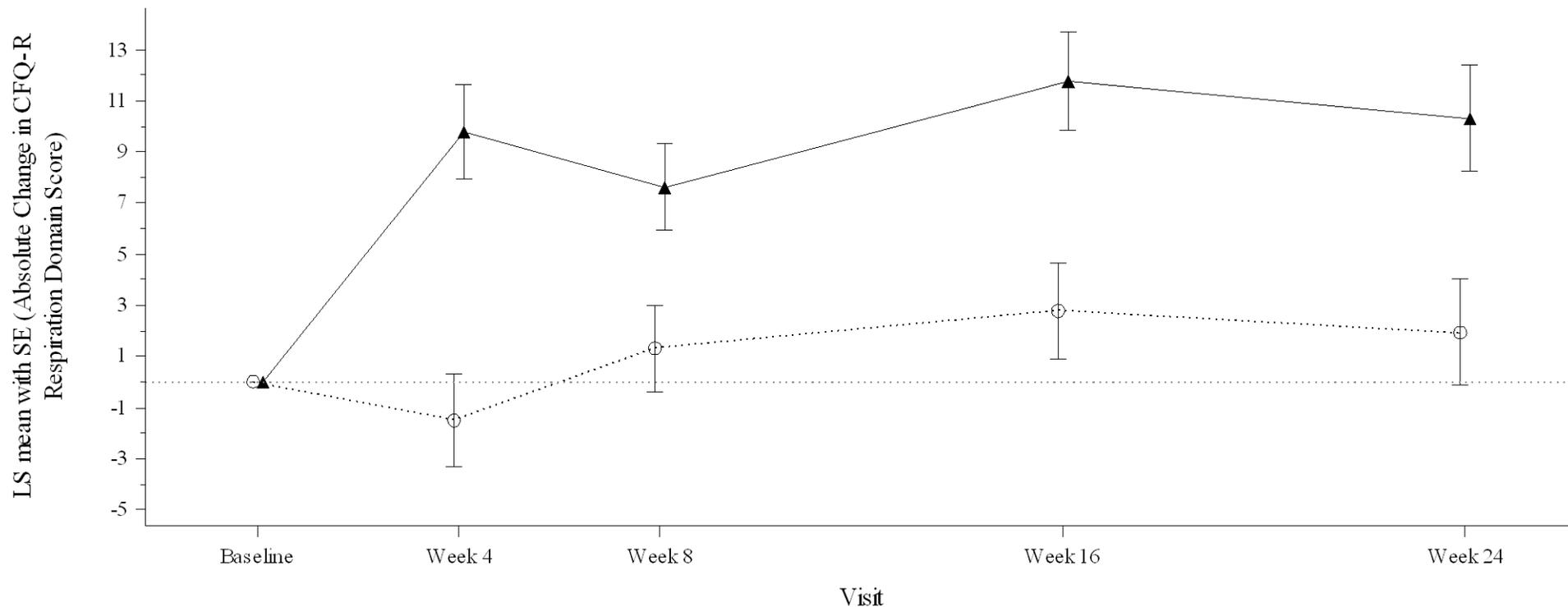
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.11.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration



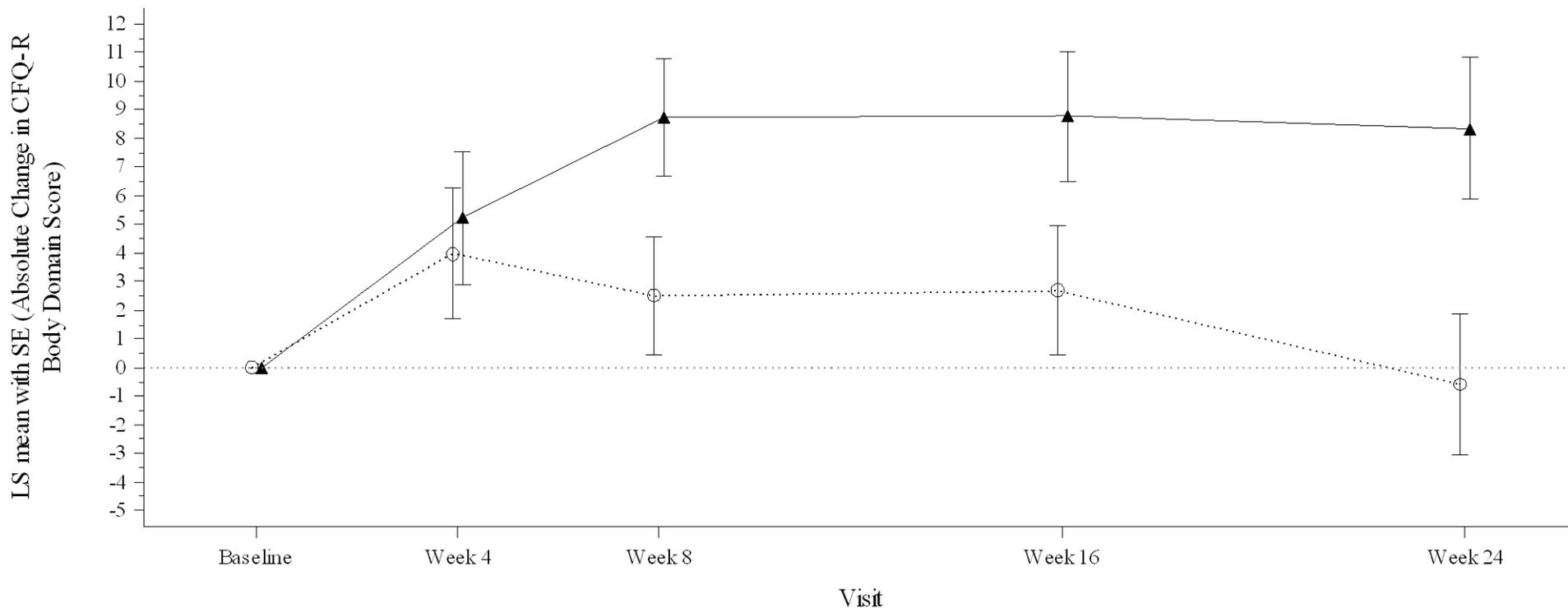
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.11.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Body



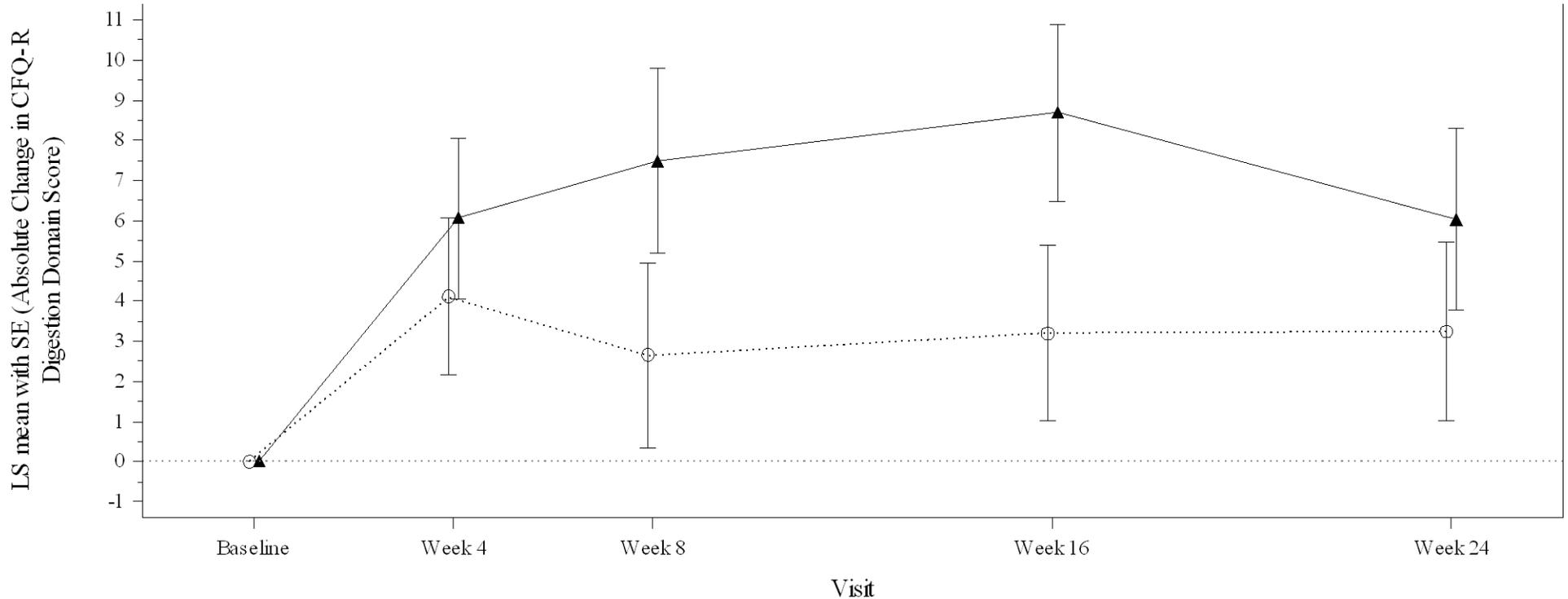
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.11.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion



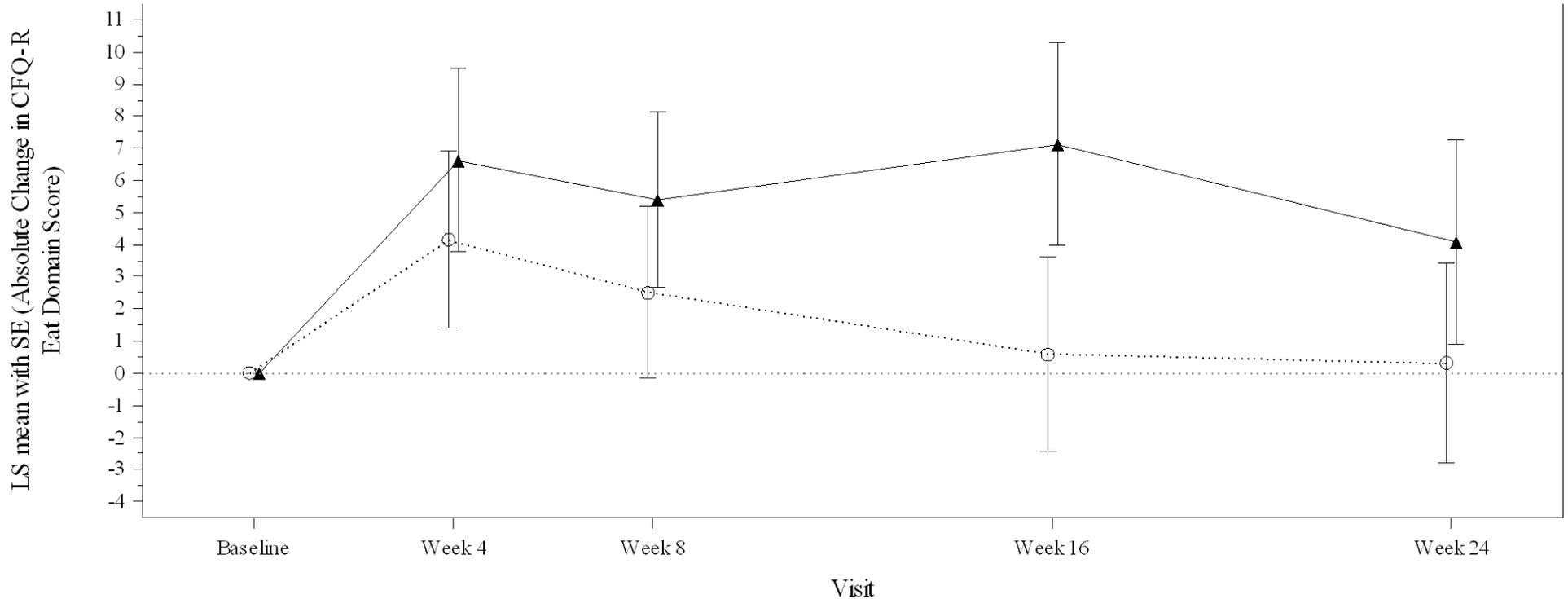
Number of patients at each visit:

Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.11.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Eat



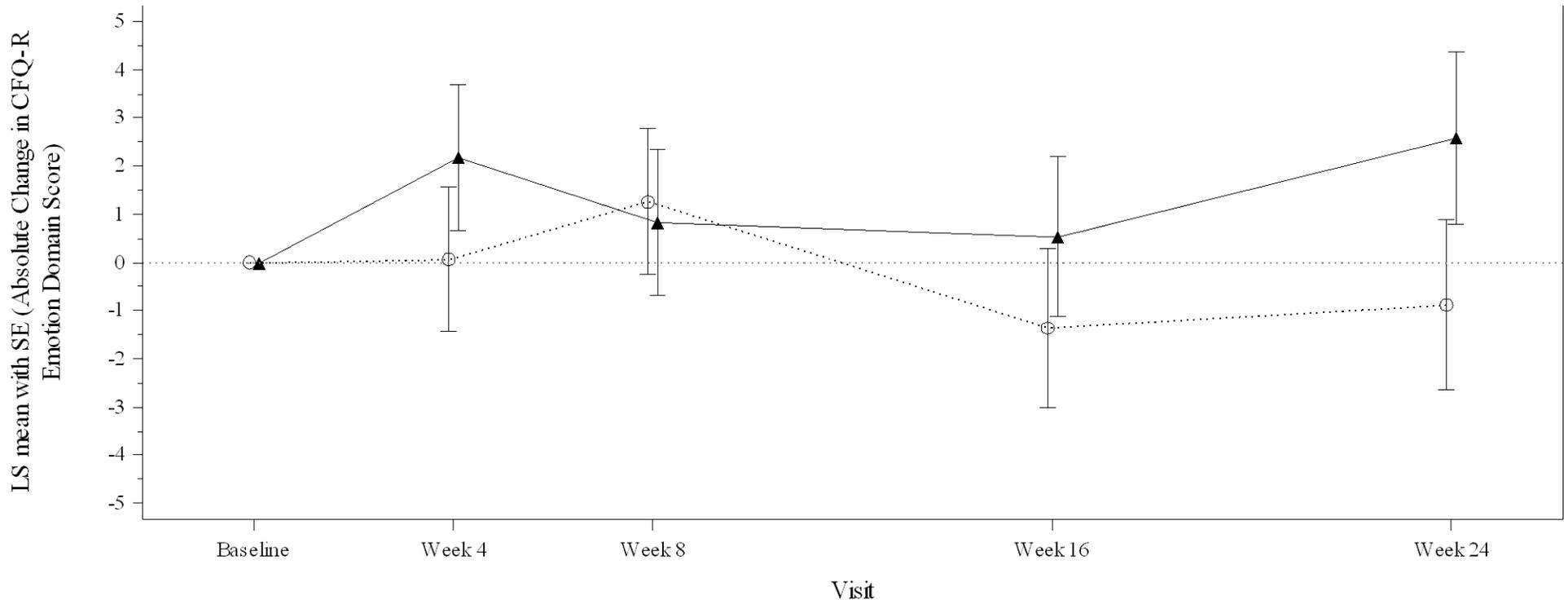
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	58	57	58	55	56

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.11.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion



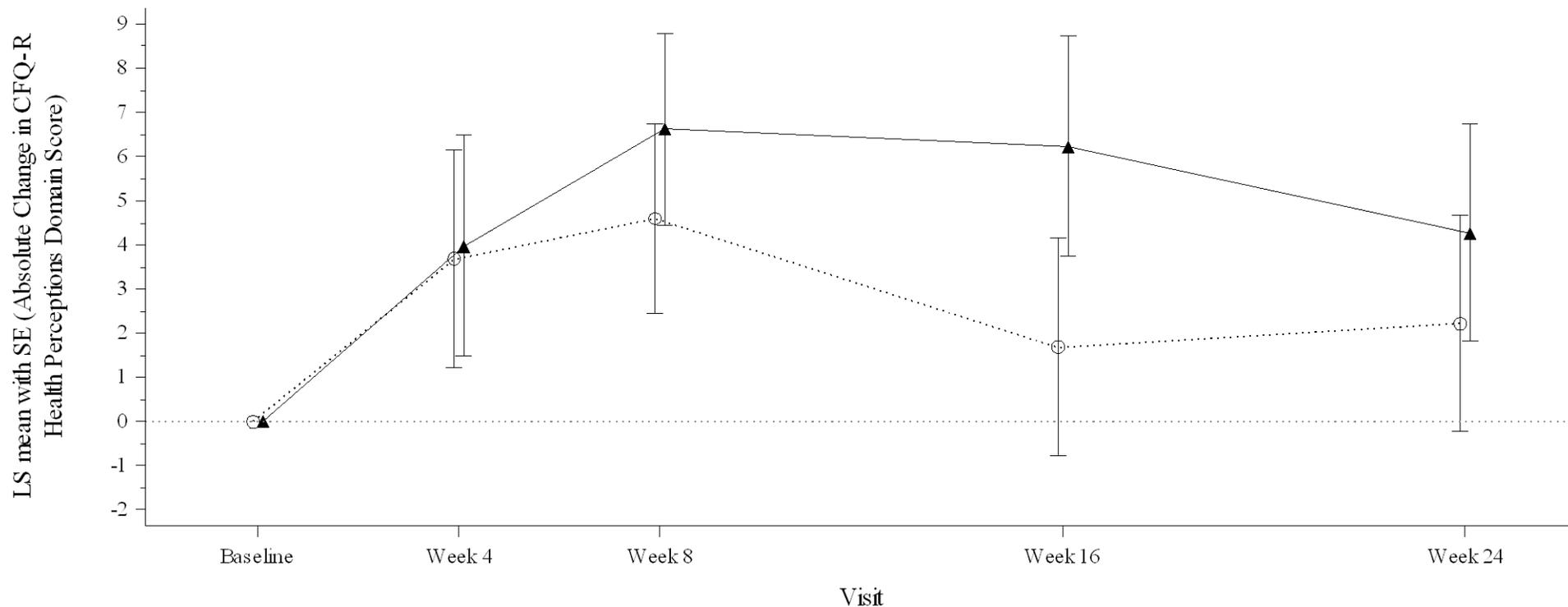
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.11.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions



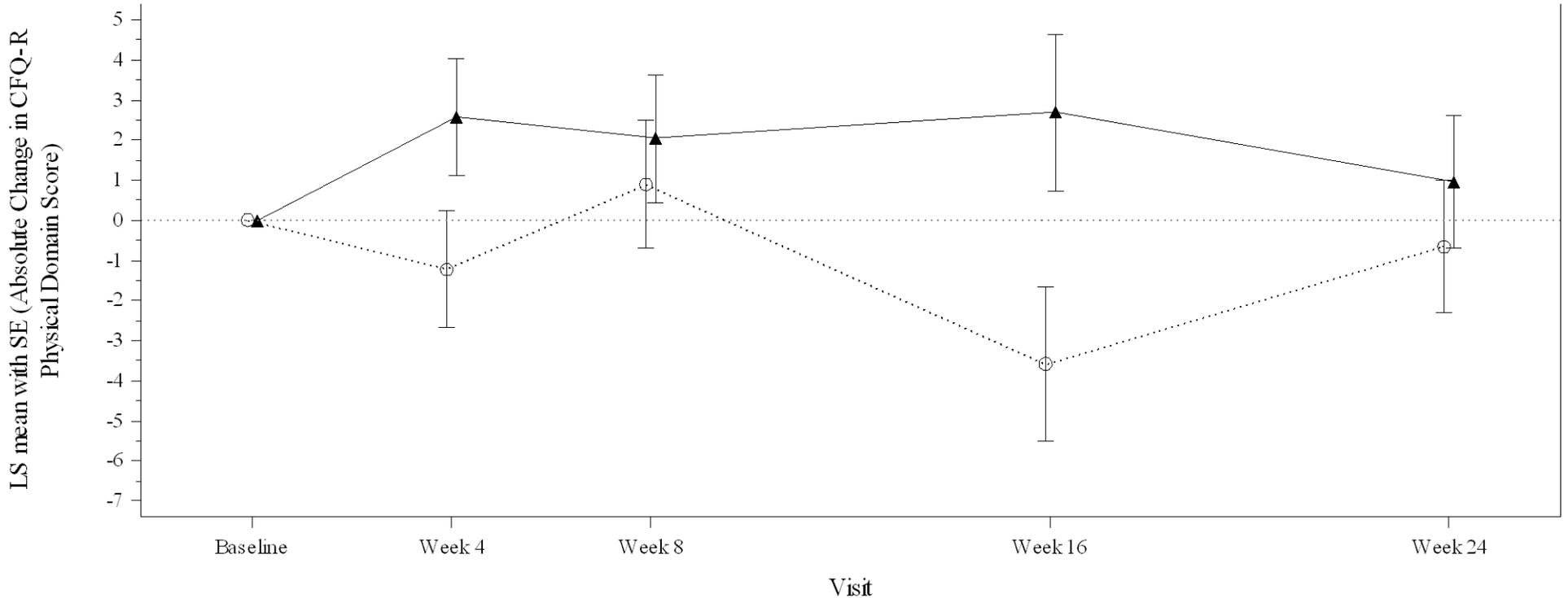
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.11.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Physical



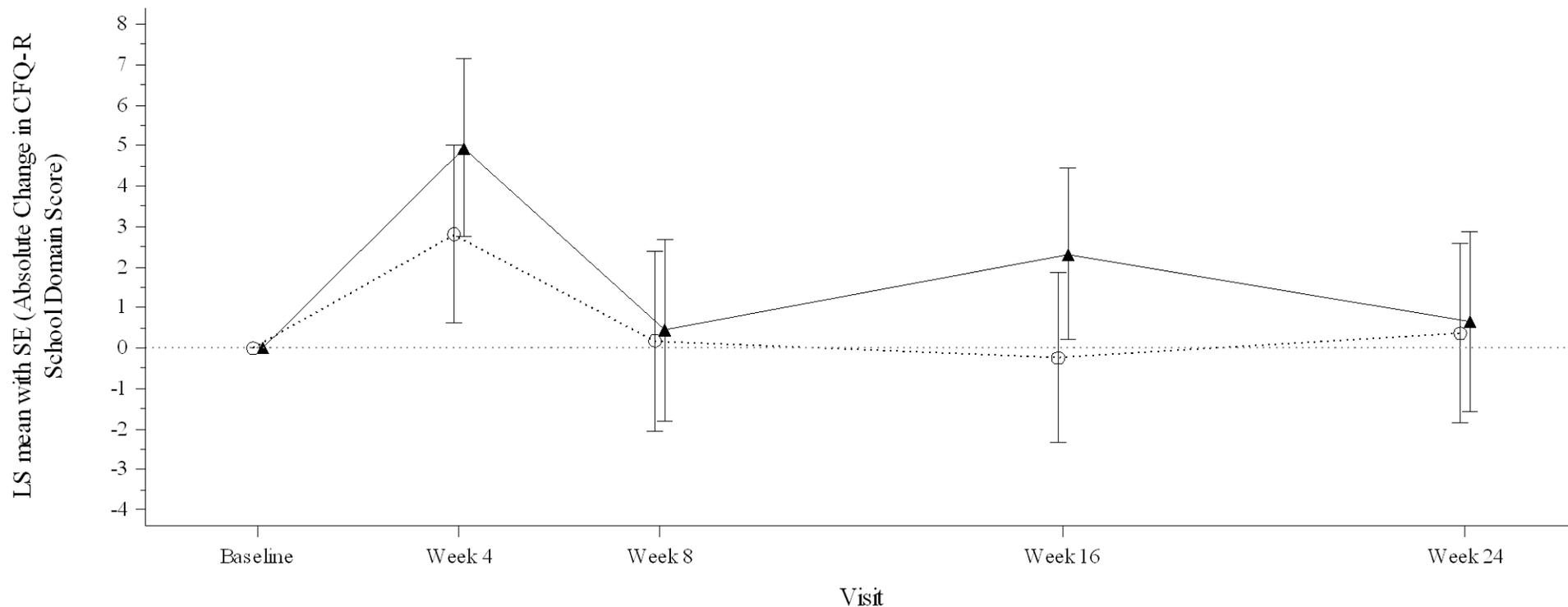
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.11.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: School



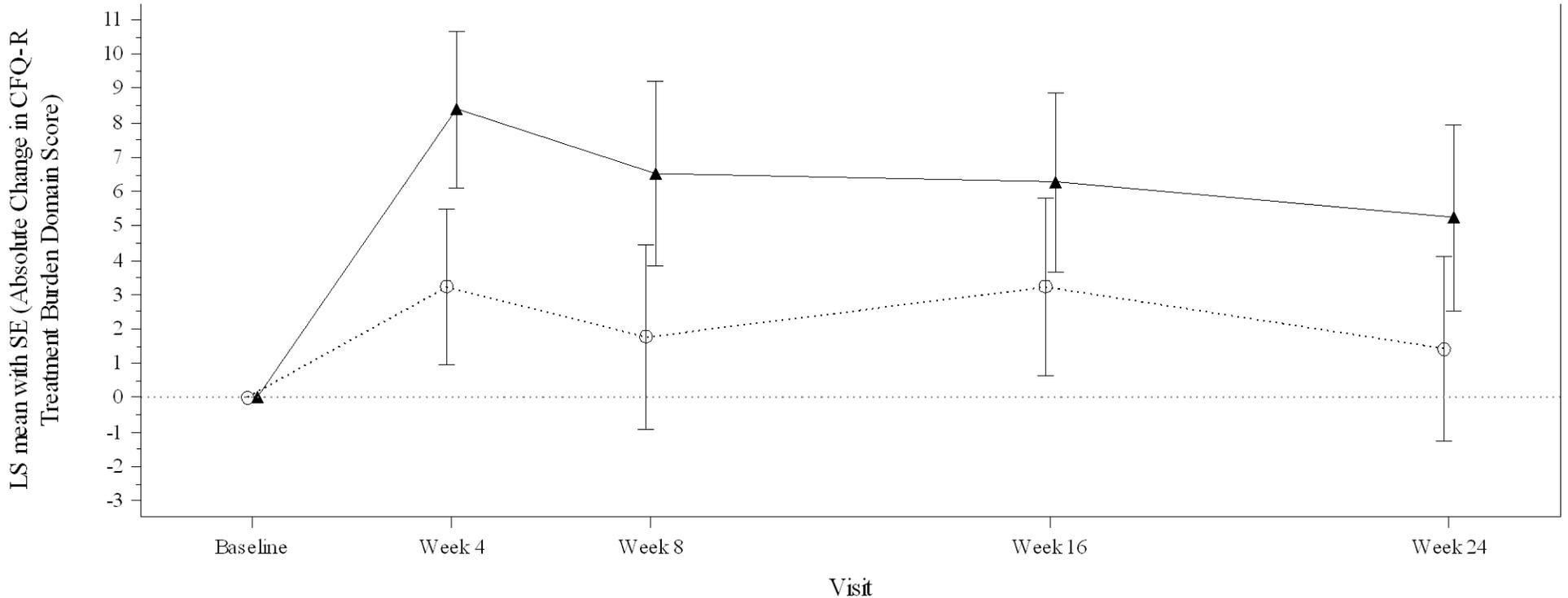
Number of patients at each visit:

Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.11.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden



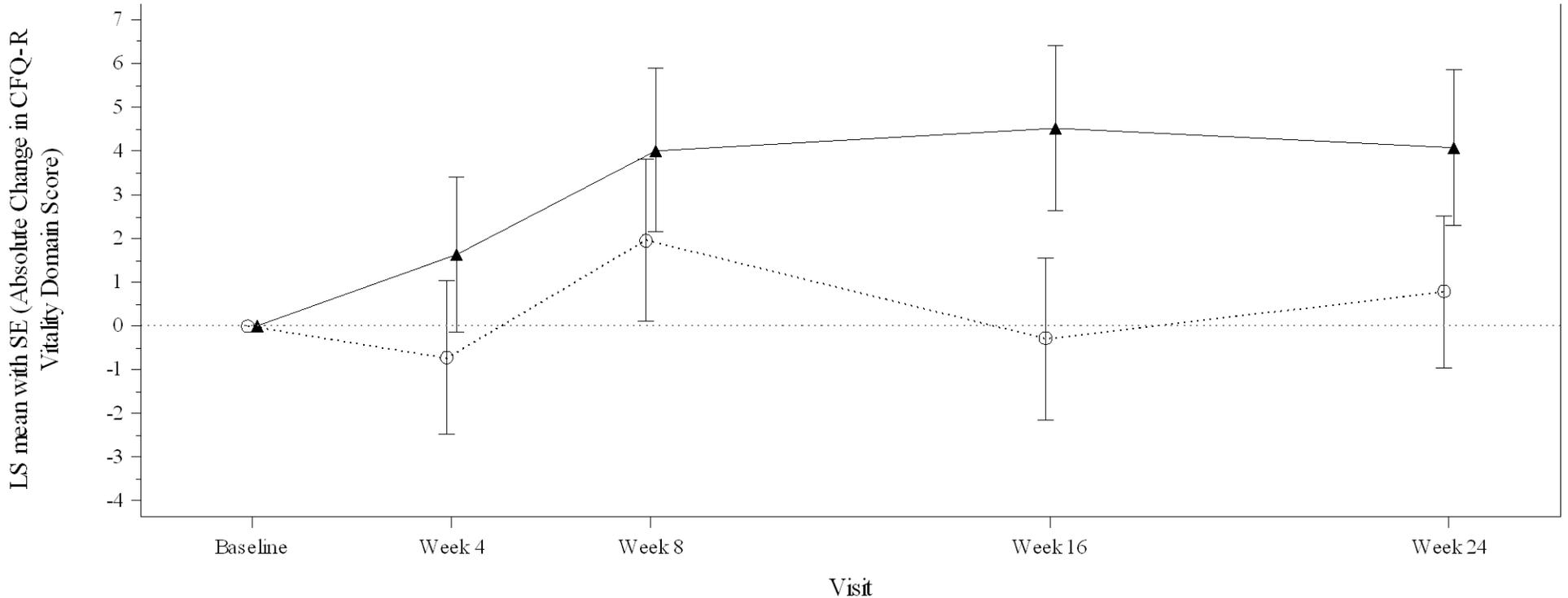
Number of patients at each visit:

Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.11.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality



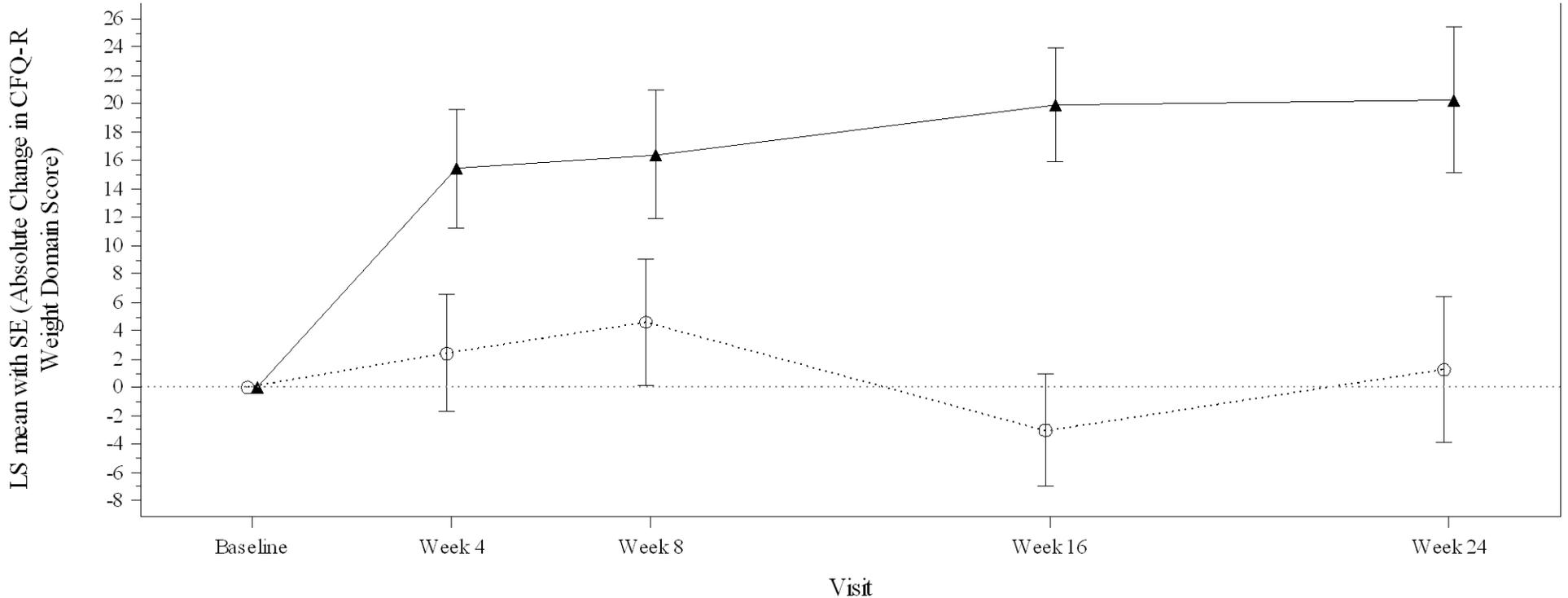
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.1.11.3
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24
 Full Analysis Set
 Domain: Weight



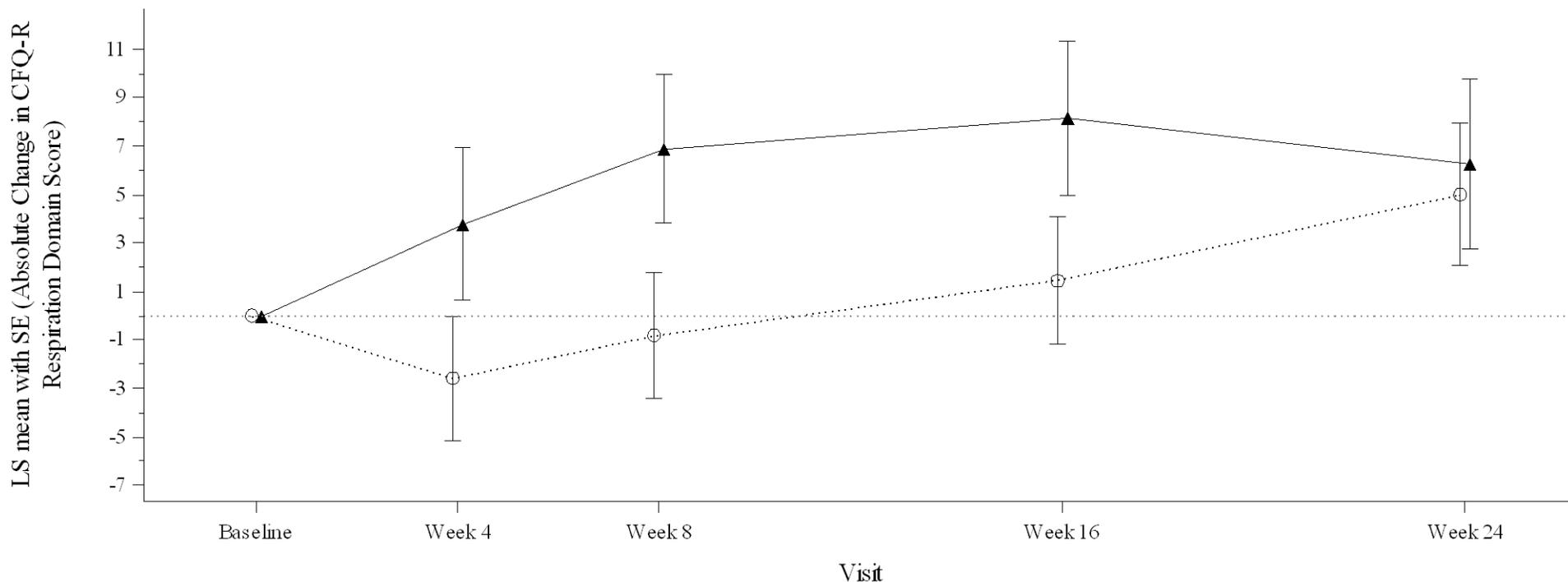
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	61	61	61	61	59
ELX/TEZ/IVA	60	59	60	59	58

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



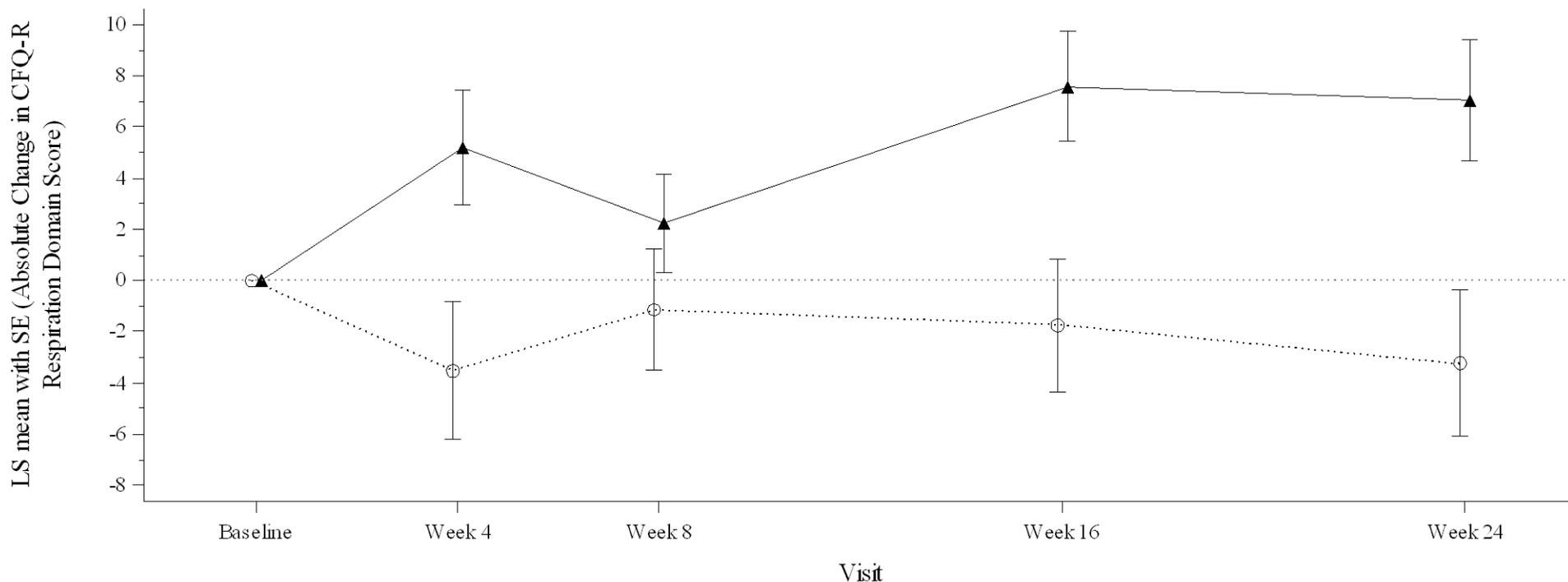
Number of patients at each visit:

Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



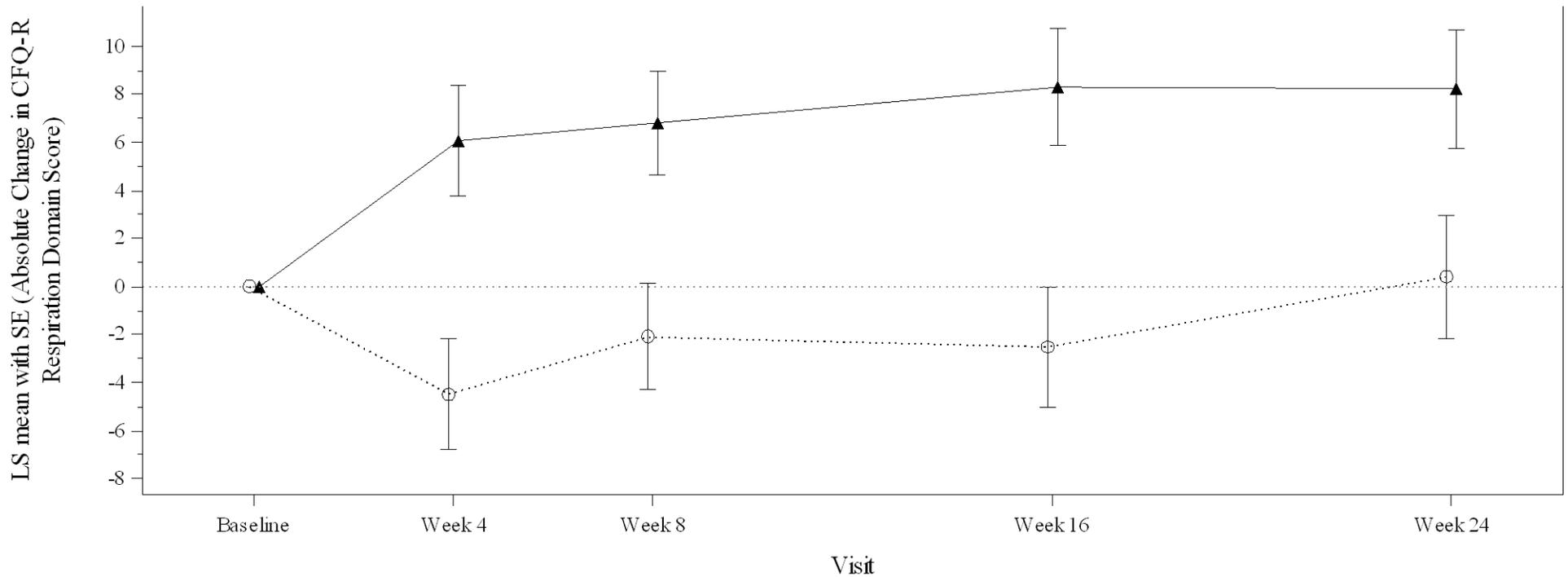
Number of patients at each visit:

Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	35	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body weight at screening <30 kg



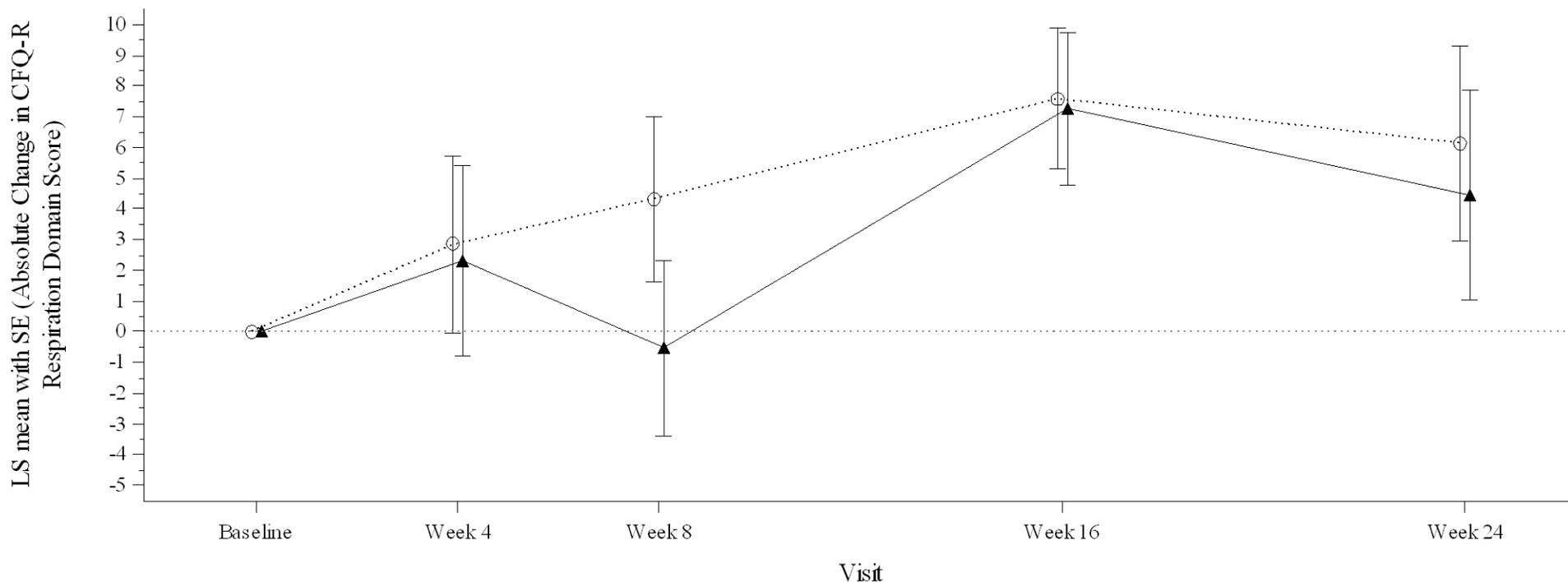
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	38	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body weight at screening ≥ 30 kg



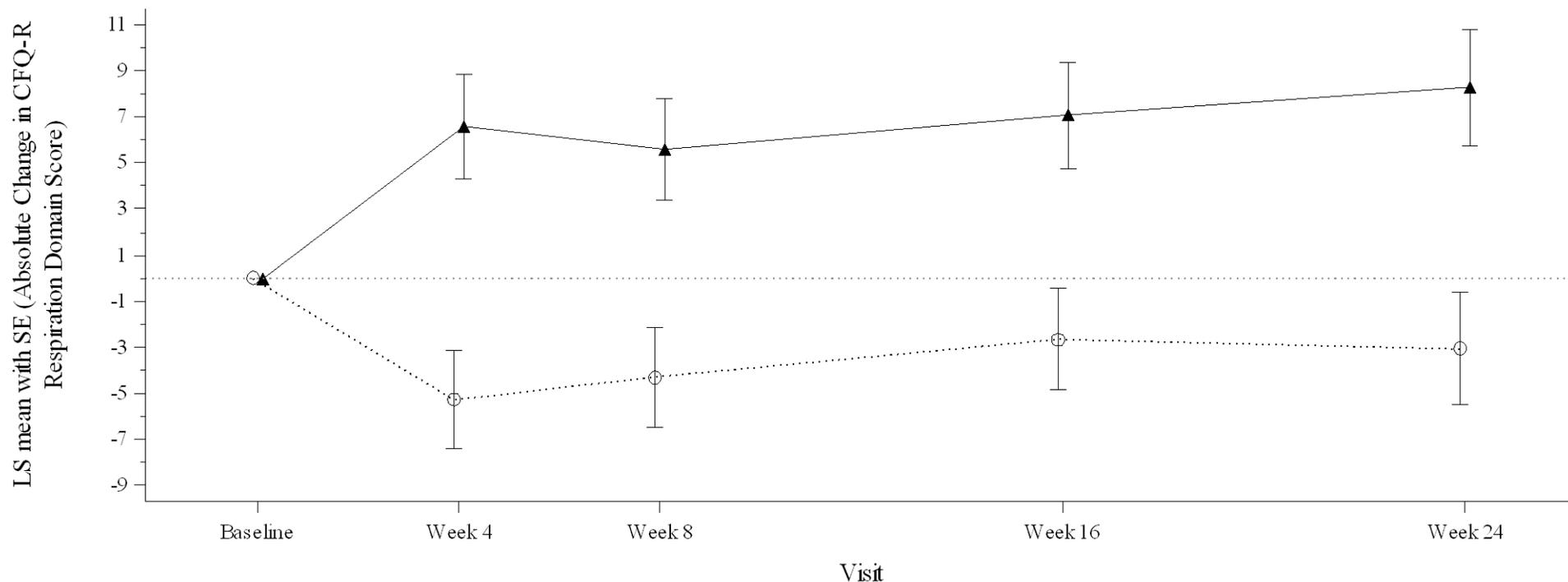
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening <10



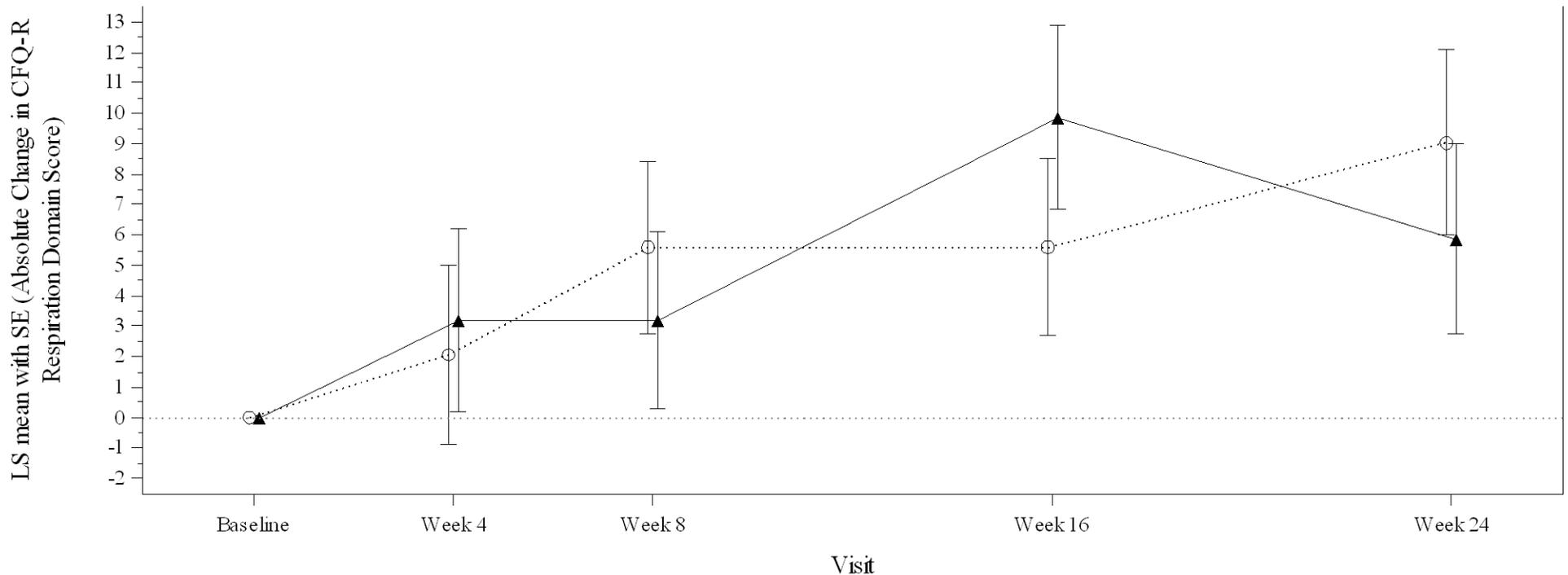
Number of patients at each visit:

Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	33	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening ≥10



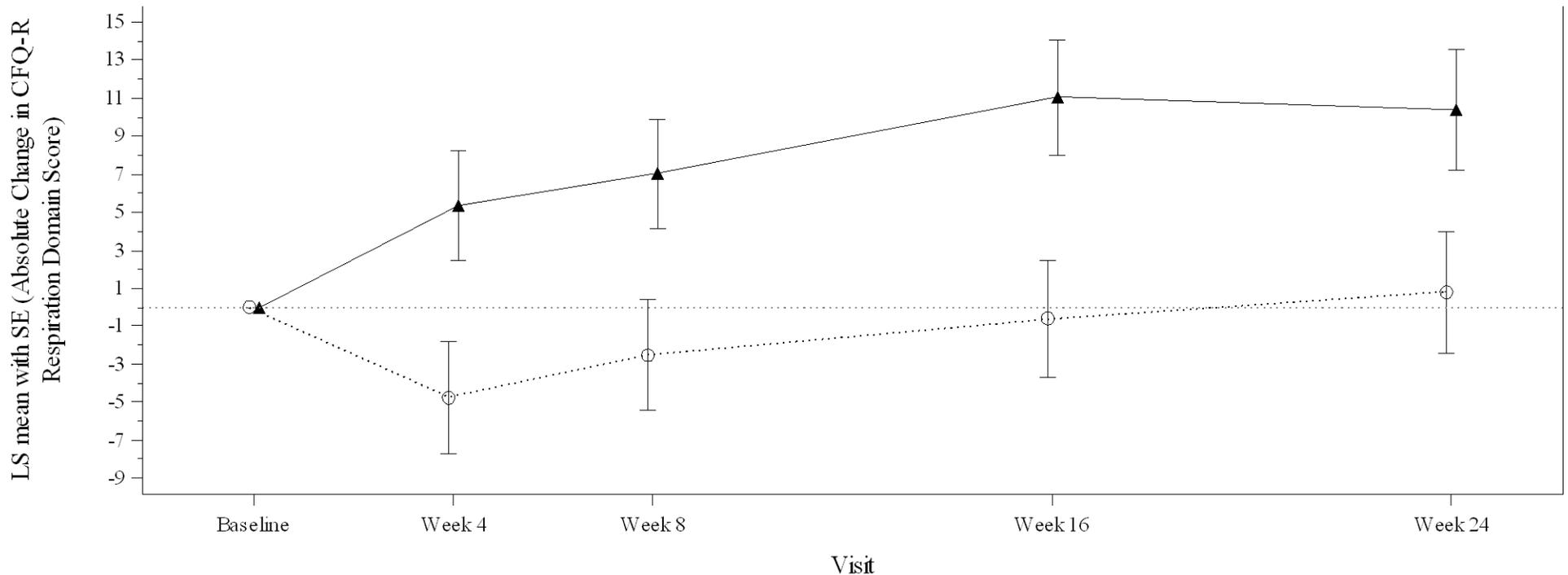
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male



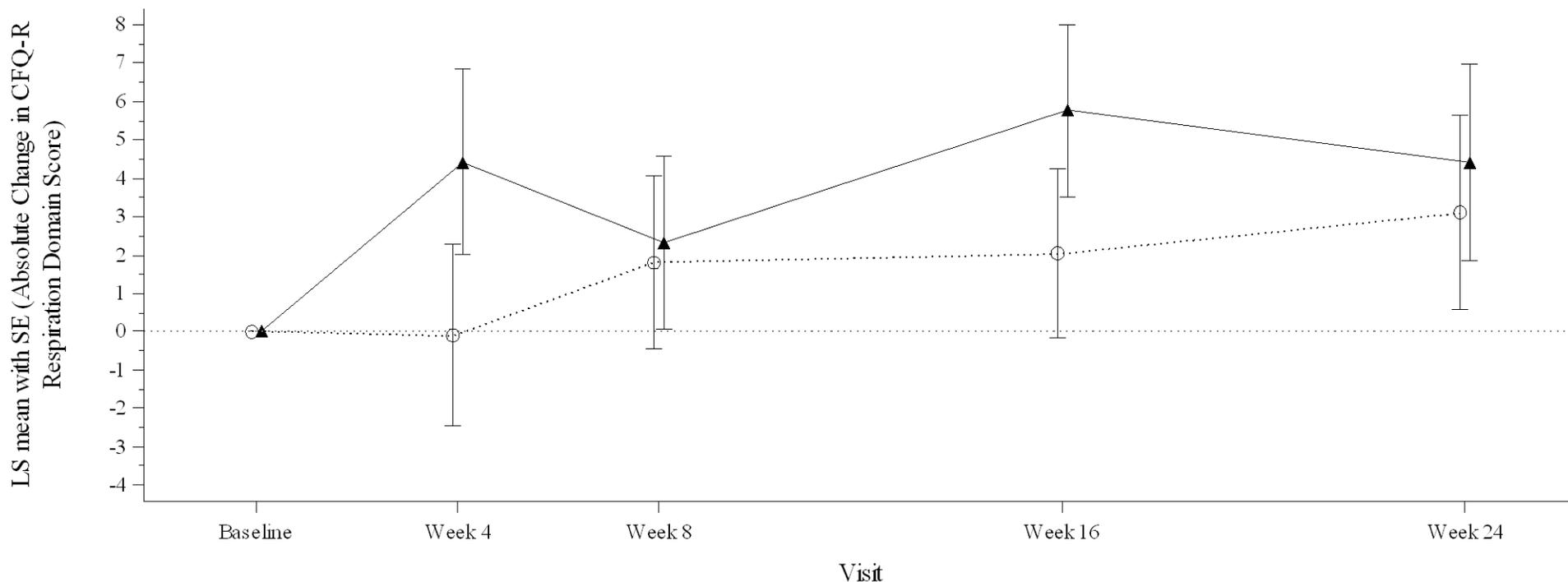
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female



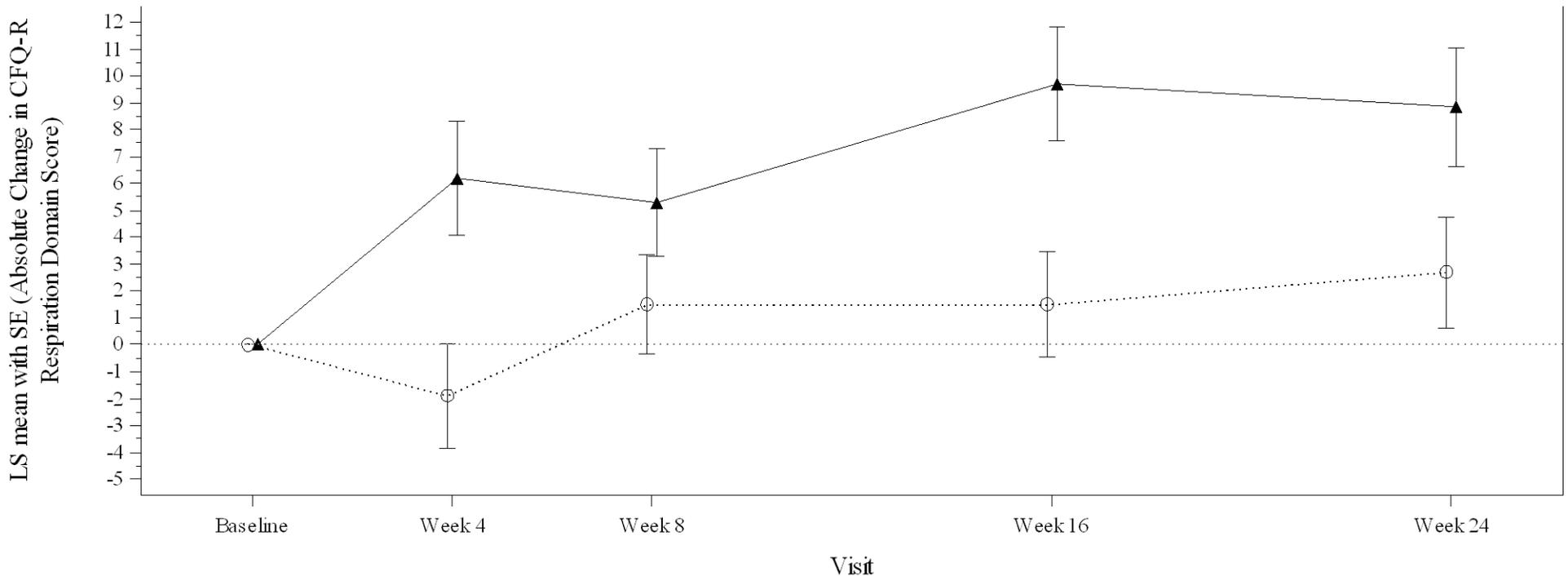
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	33	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Europe



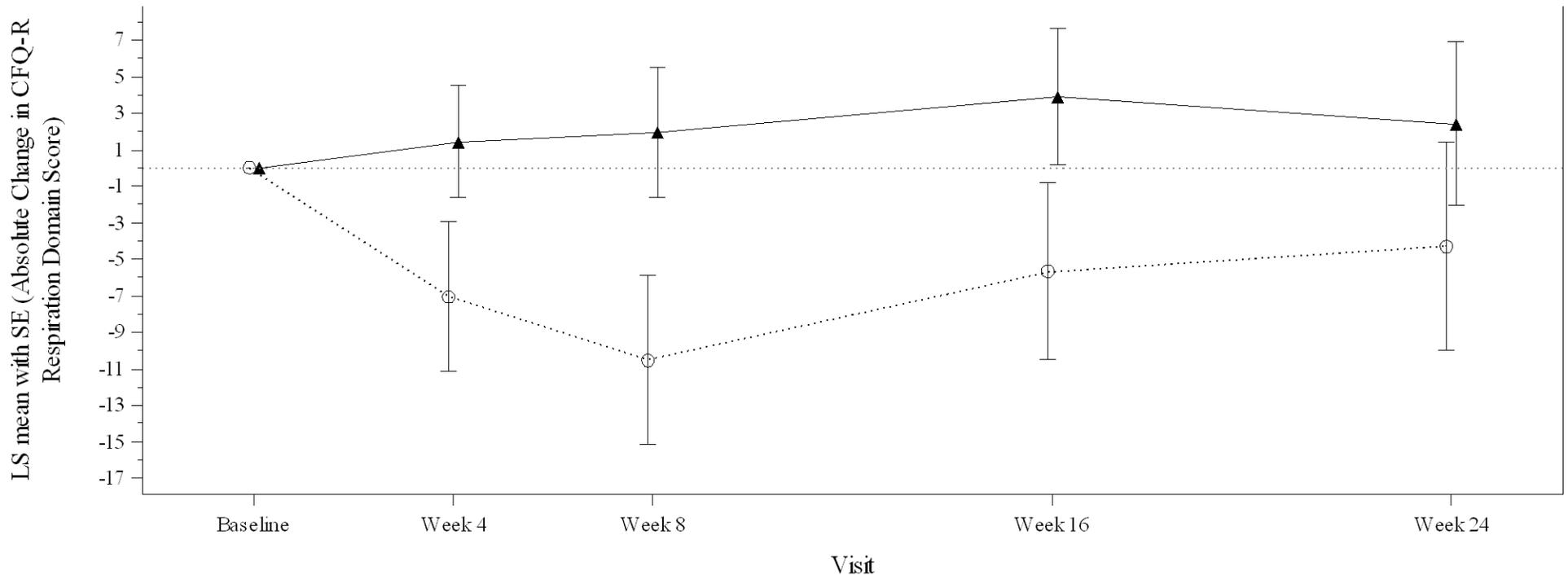
Number of patients at each visit:

Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	41	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



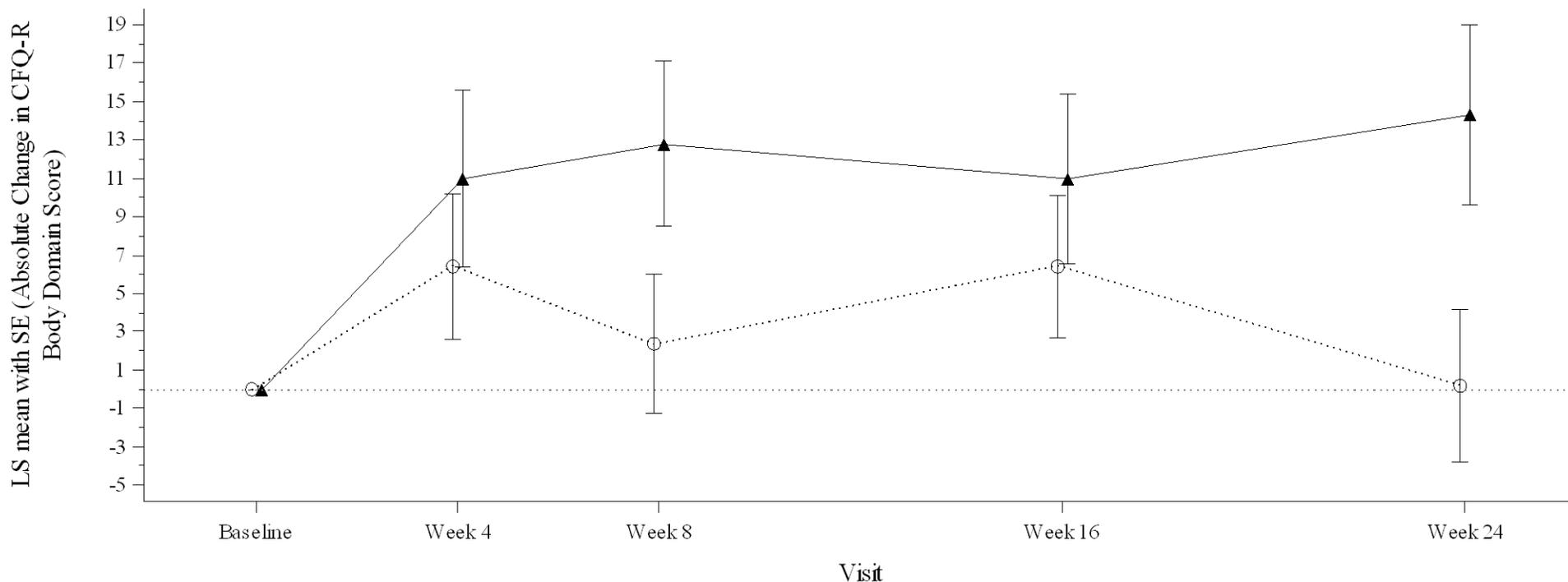
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



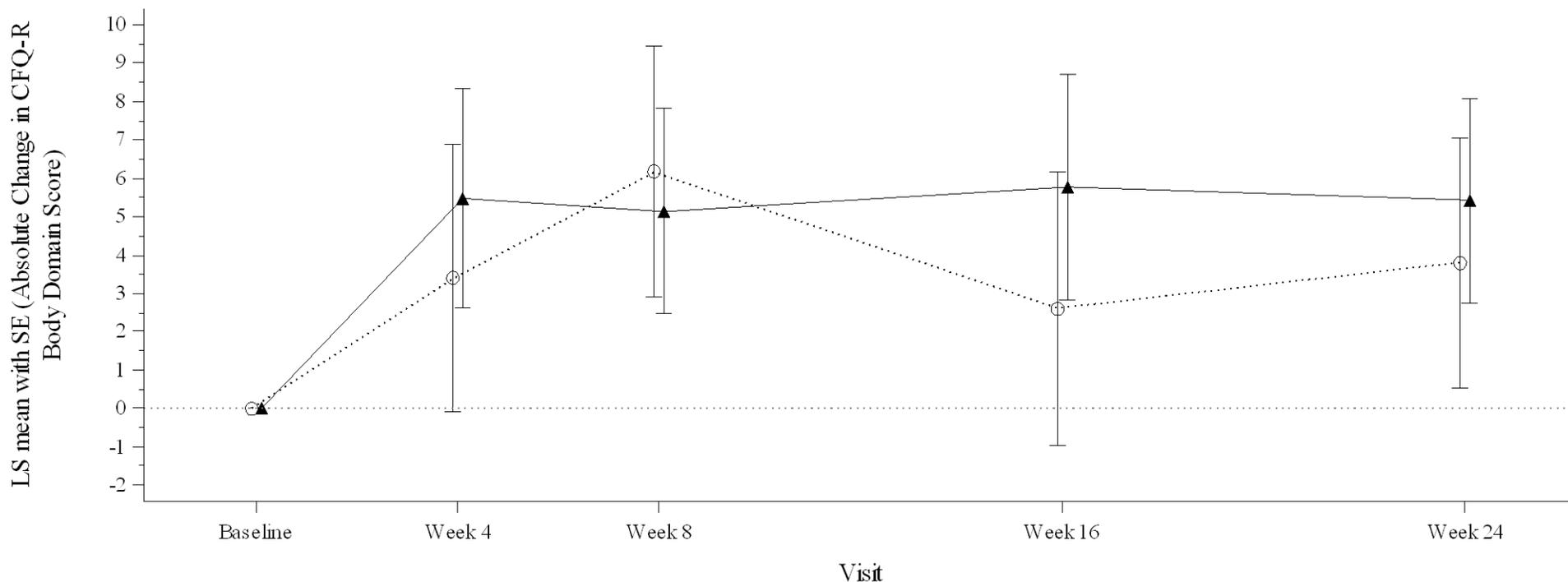
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



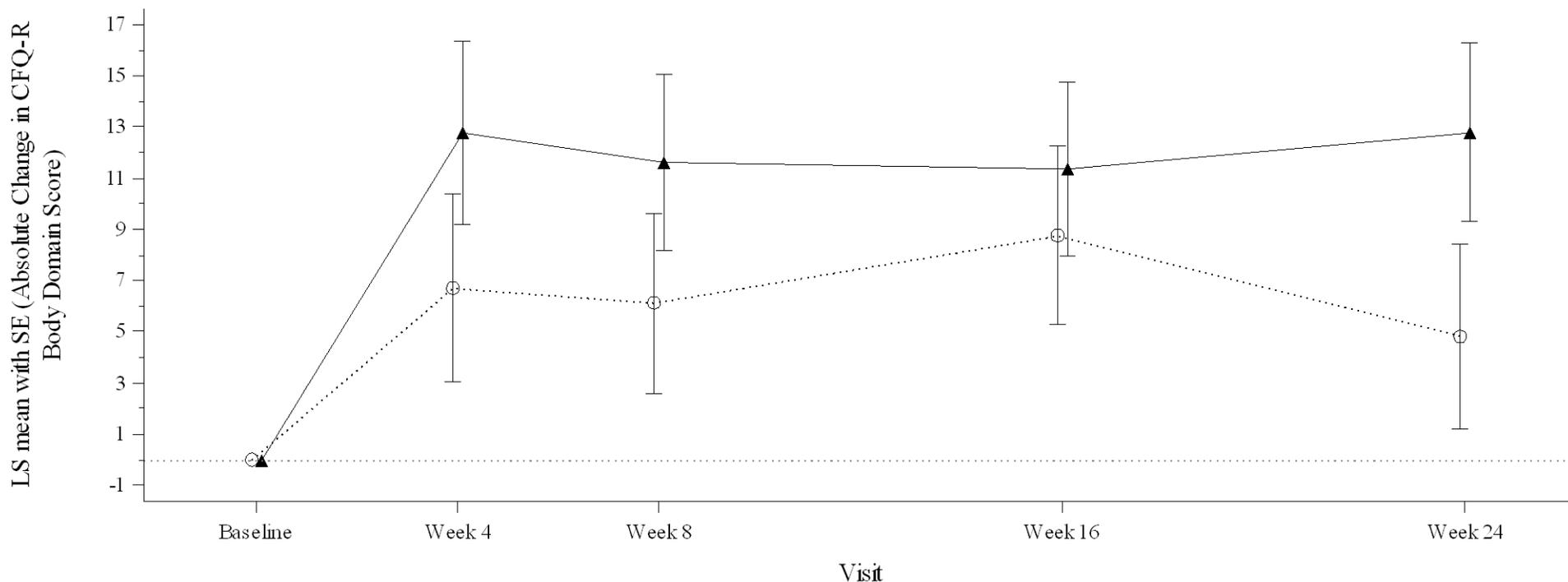
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body weight at screening <30 kg



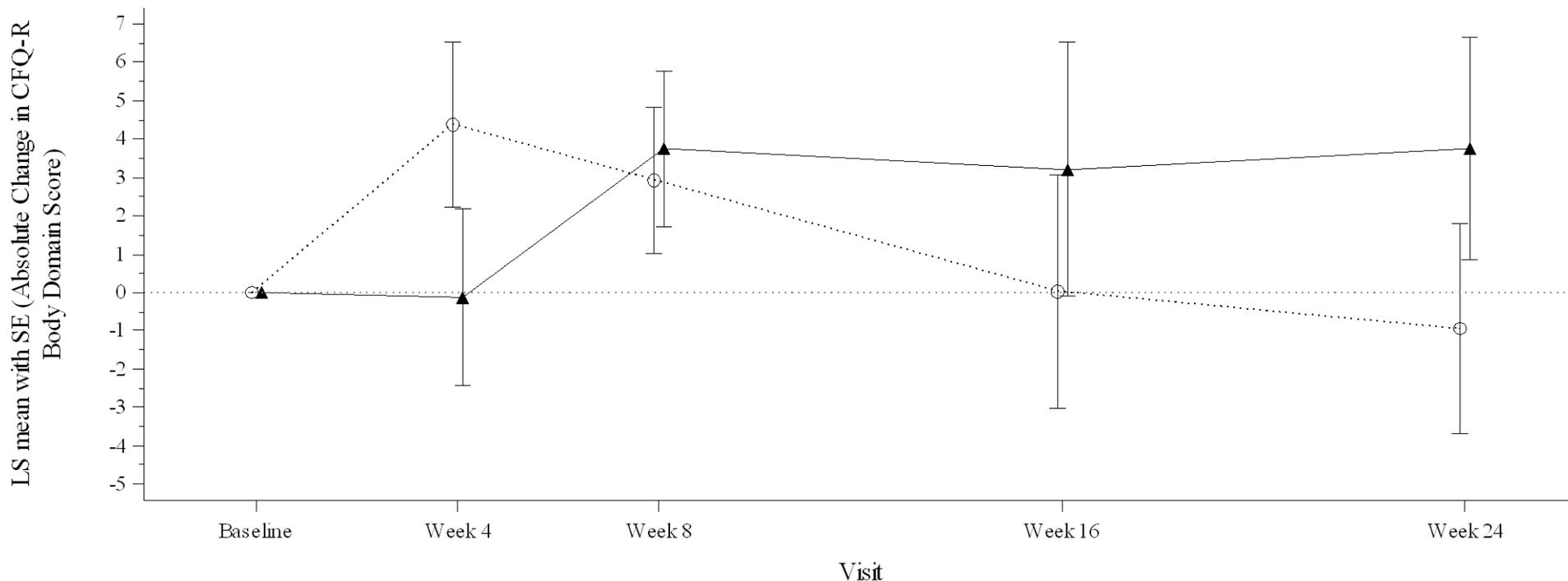
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body weight at screening ≥ 30 kg



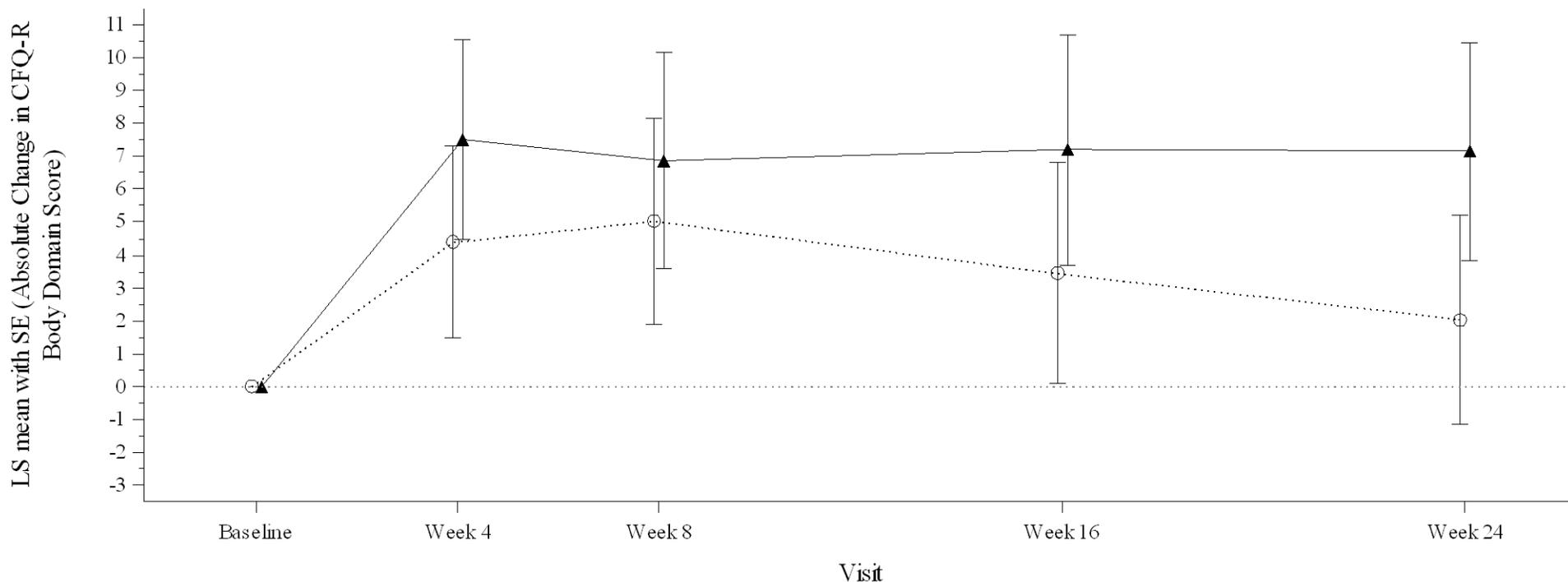
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening <10



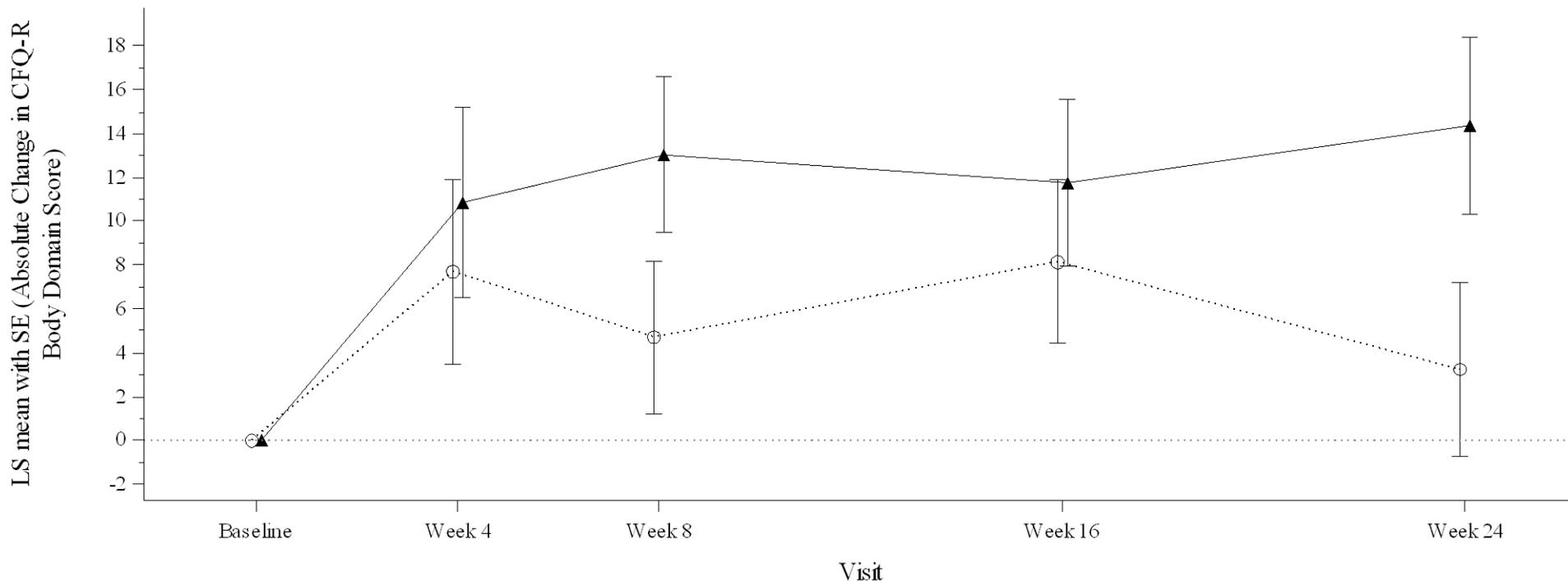
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 LCI_{2.5} at screening ≥10



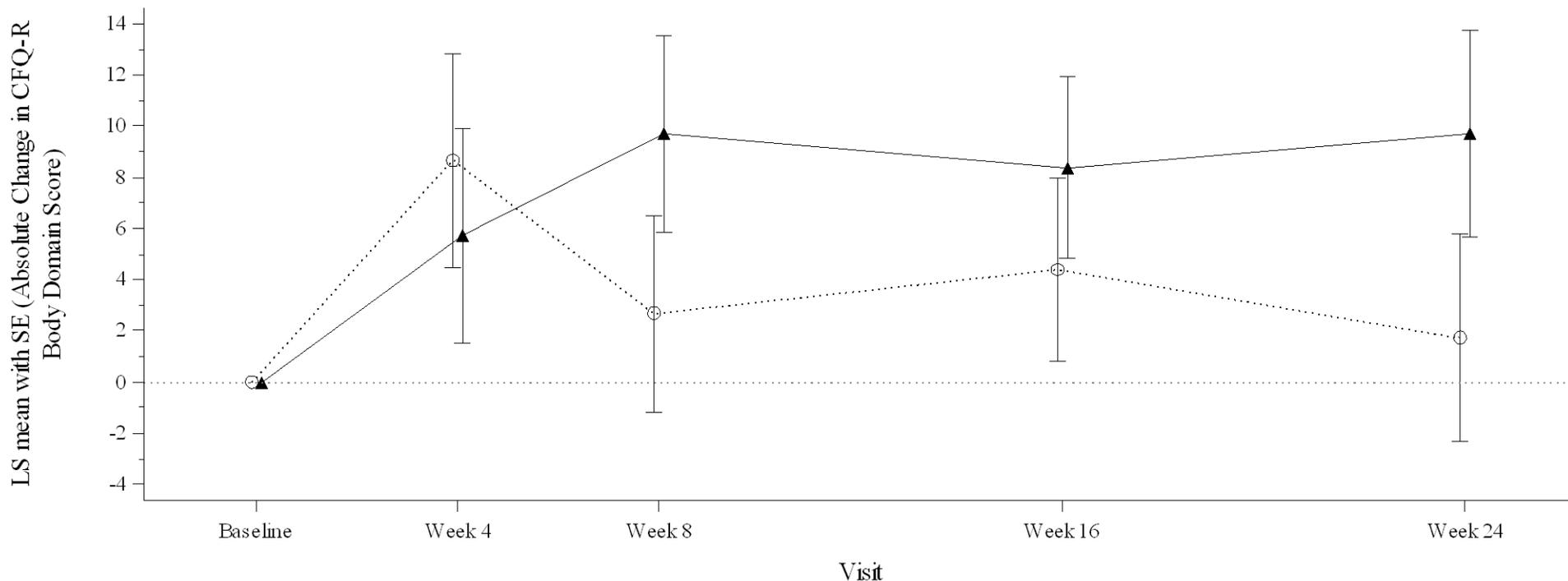
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Male



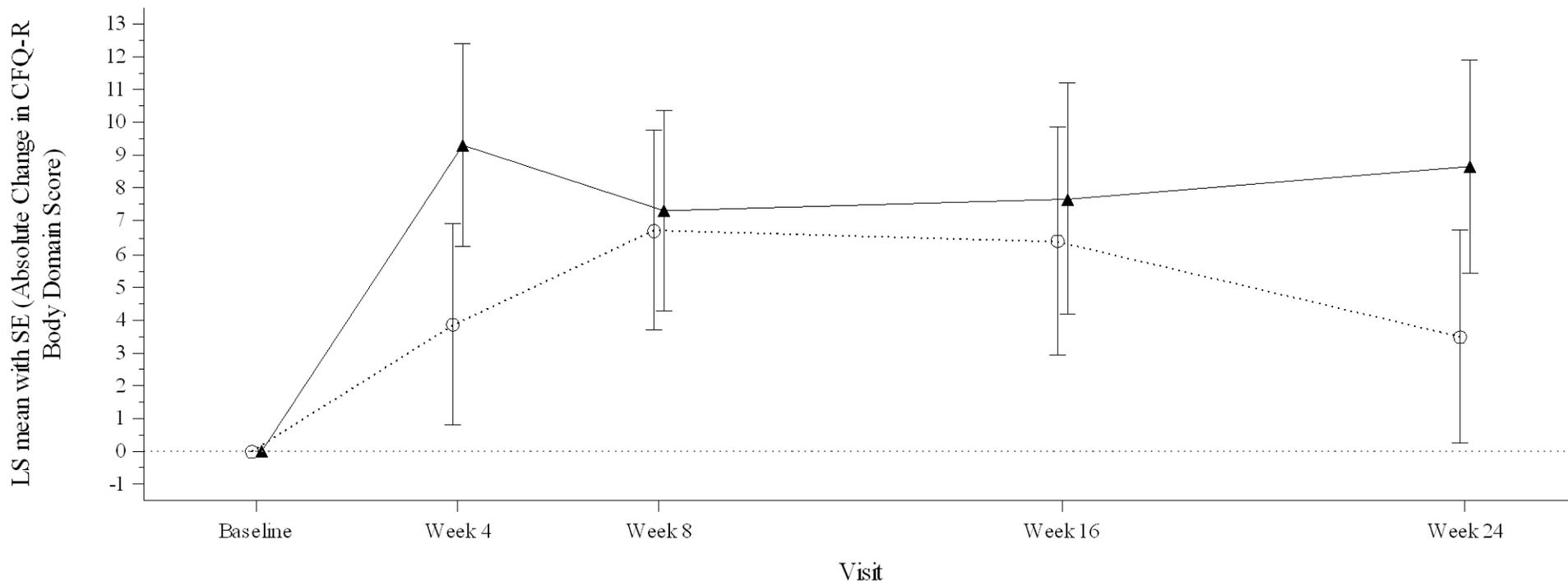
Number of patients at each visit:

Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex = Female



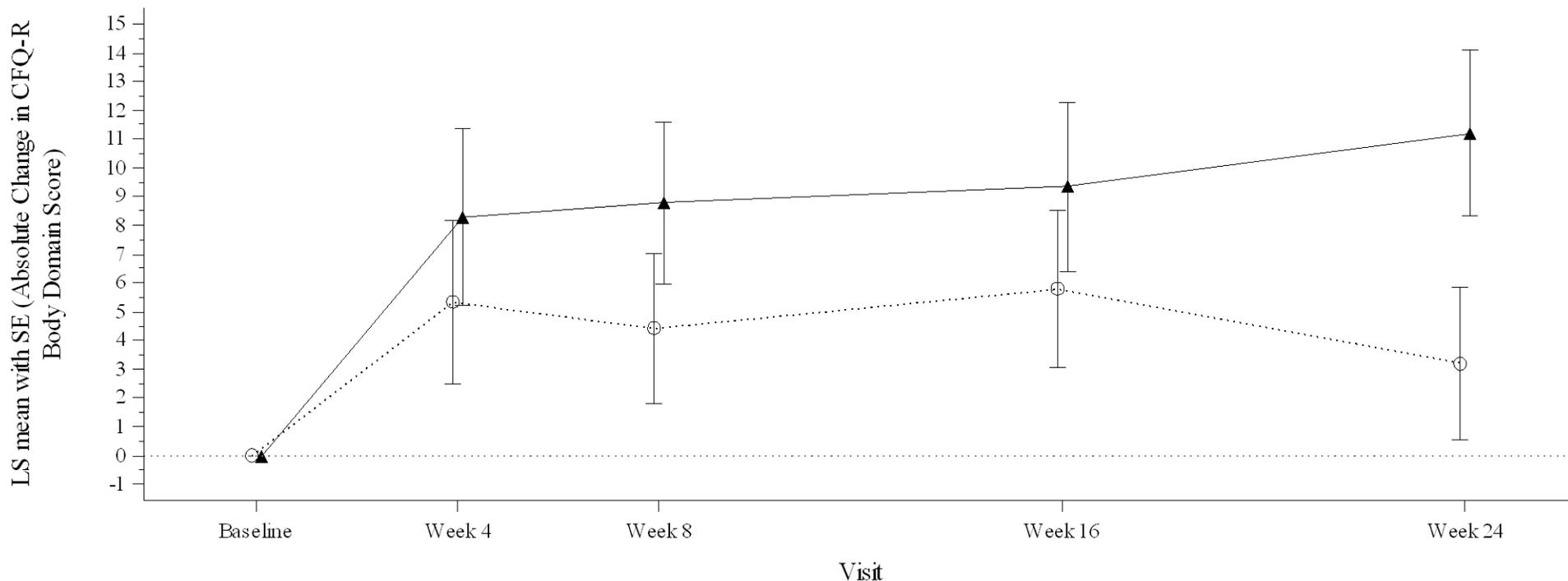
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Europe



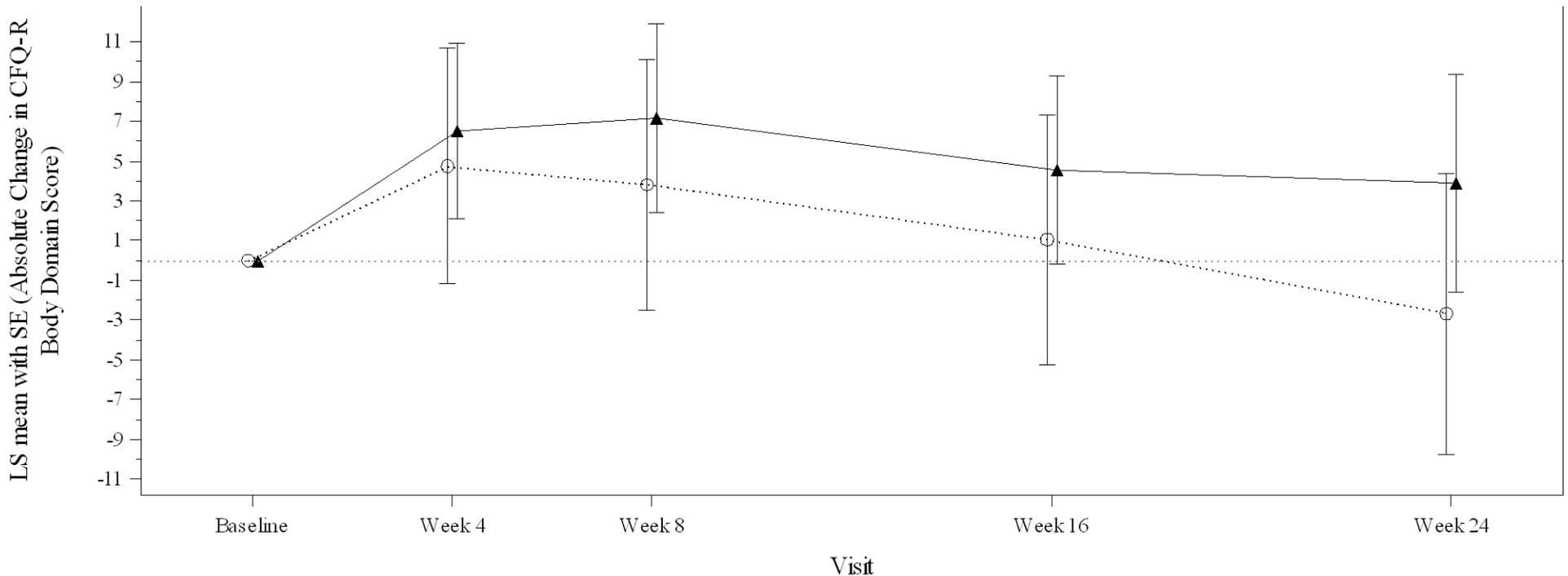
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



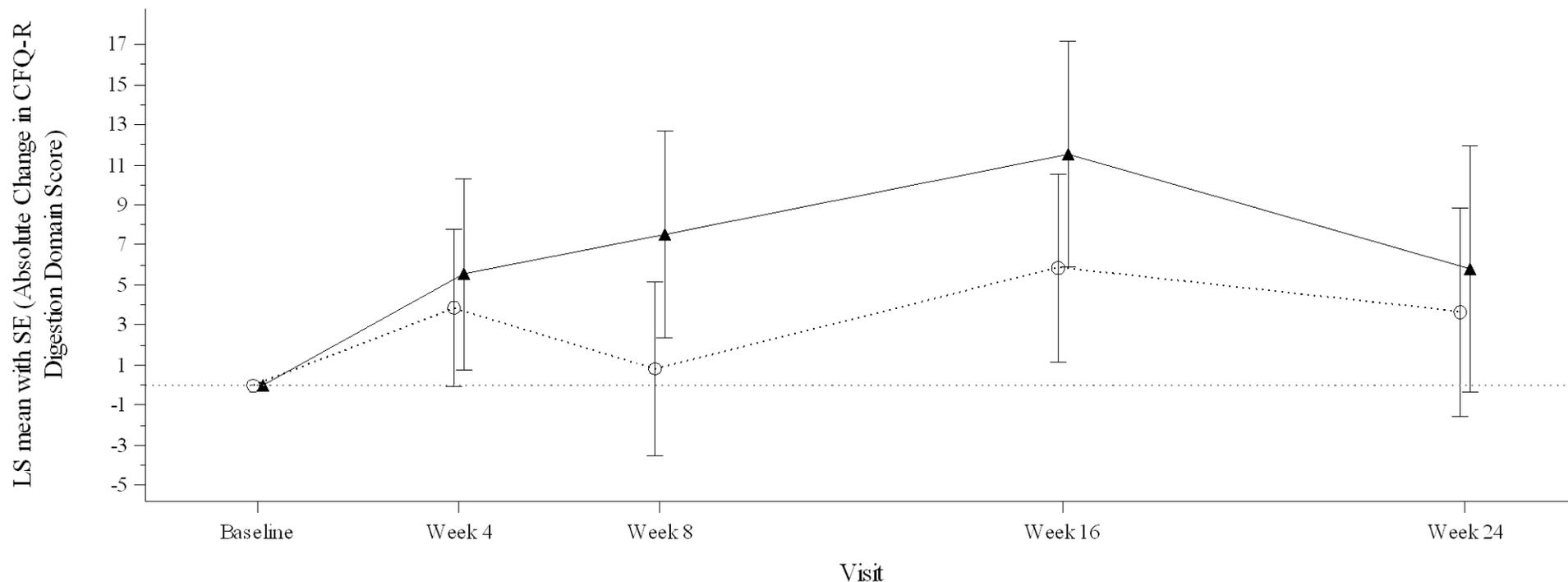
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



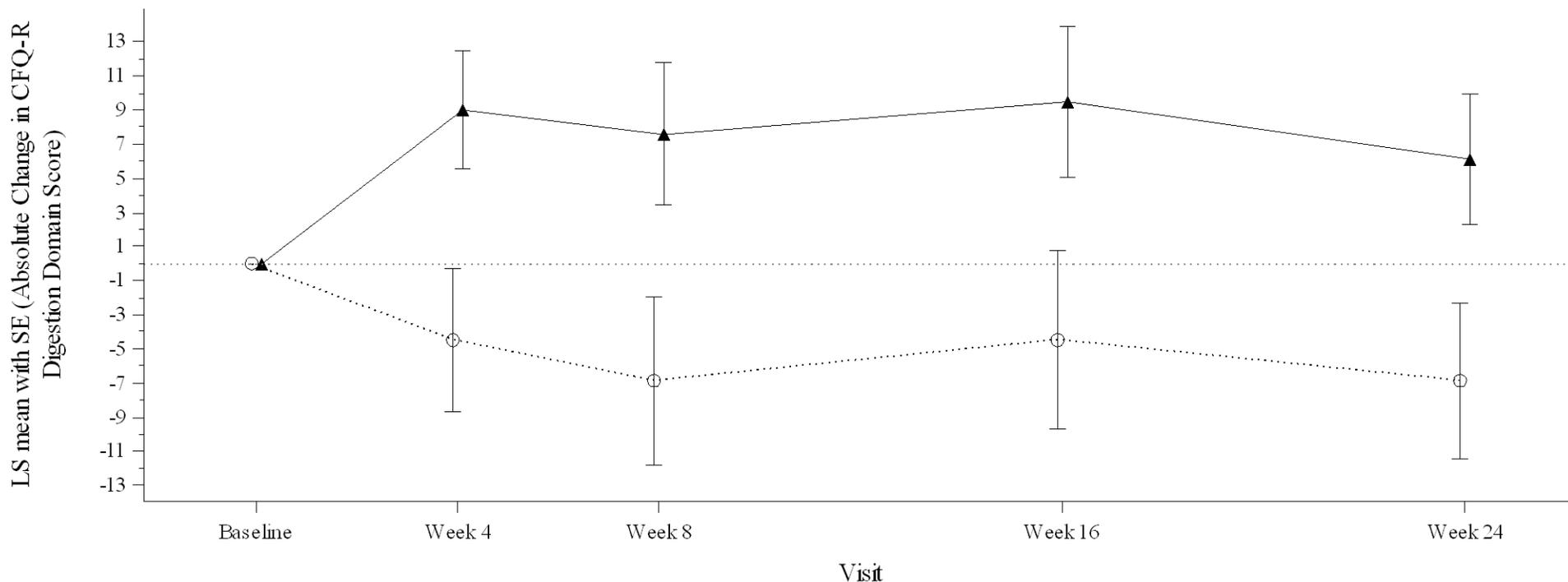
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



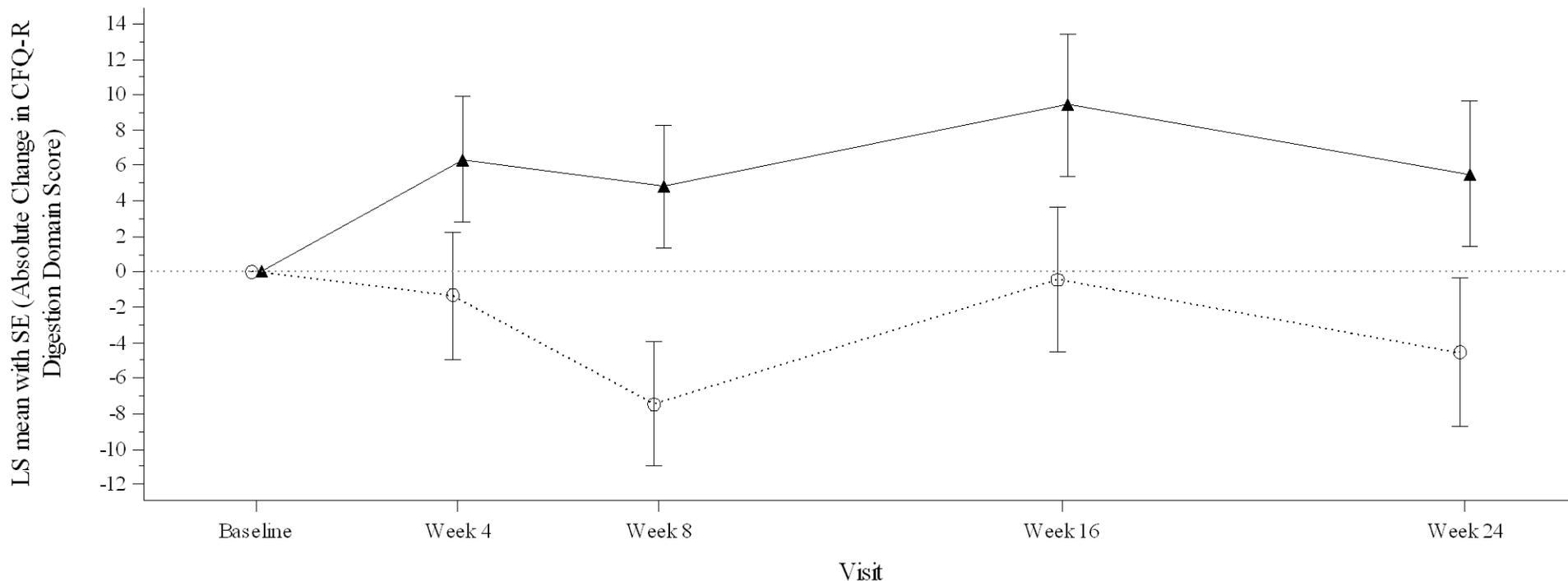
Number of patients at each visit:

Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	35	35	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body weight at screening <30 kg



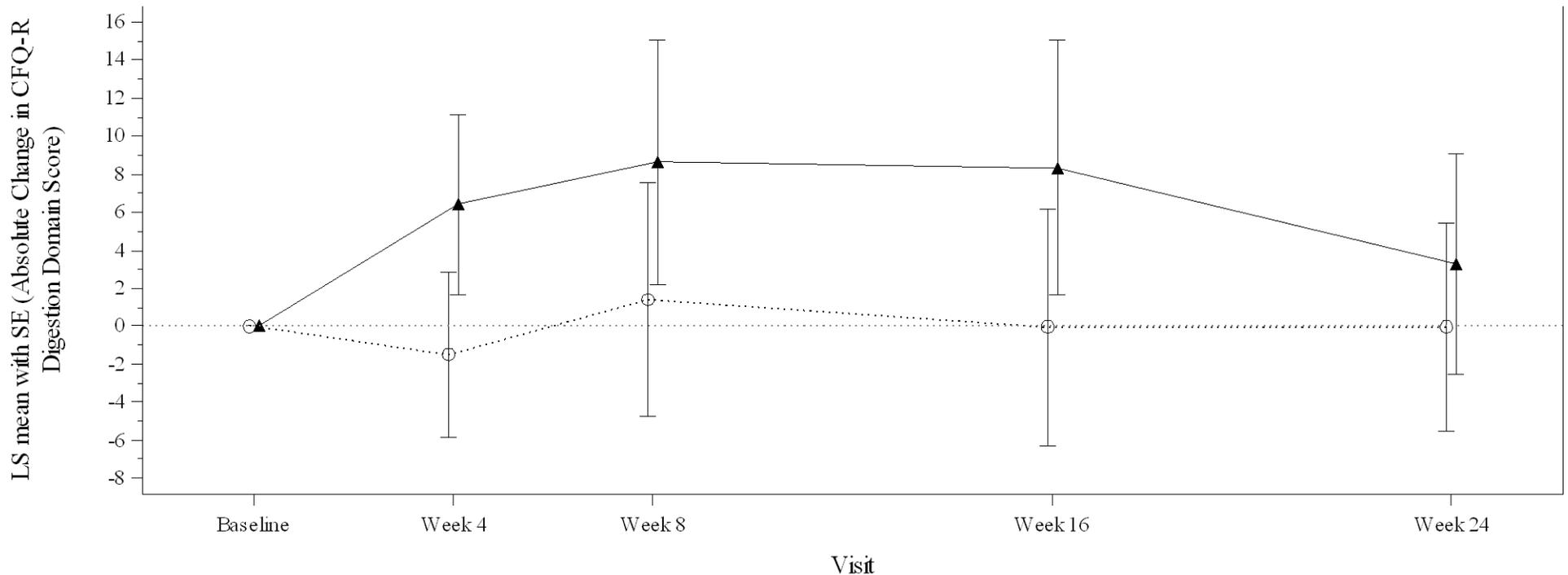
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	38	38	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body weight at screening ≥ 30 kg



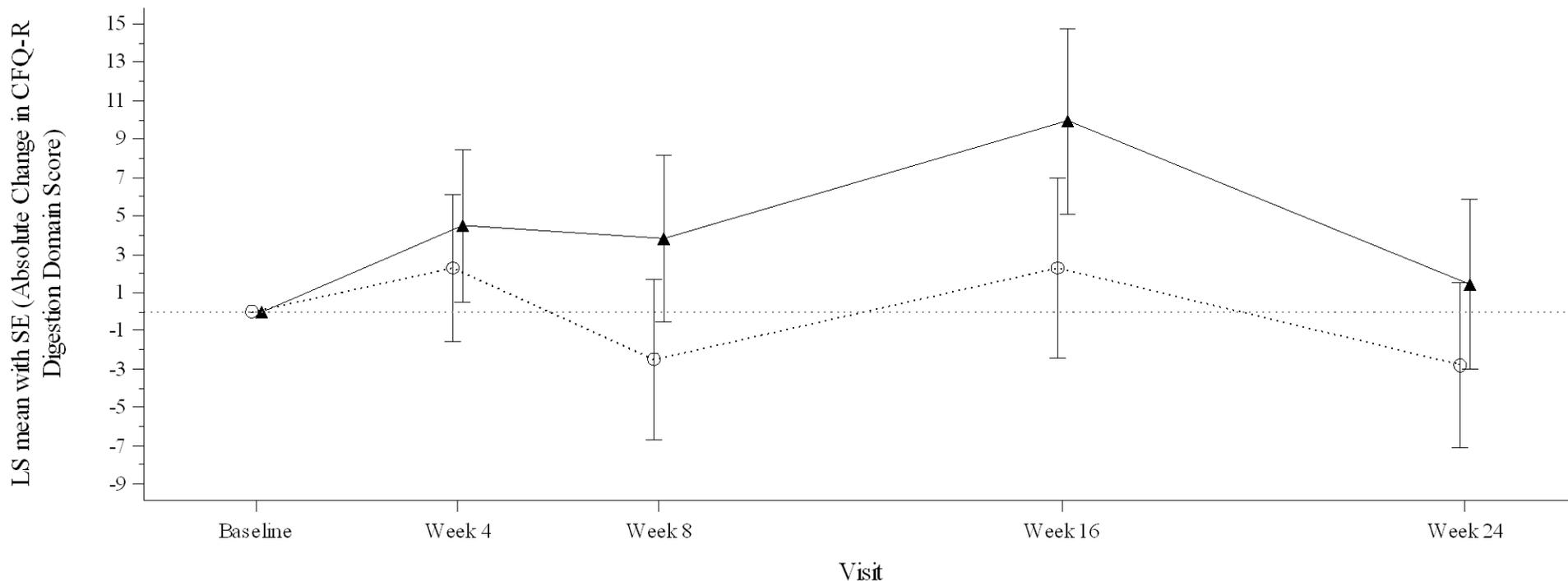
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening <10



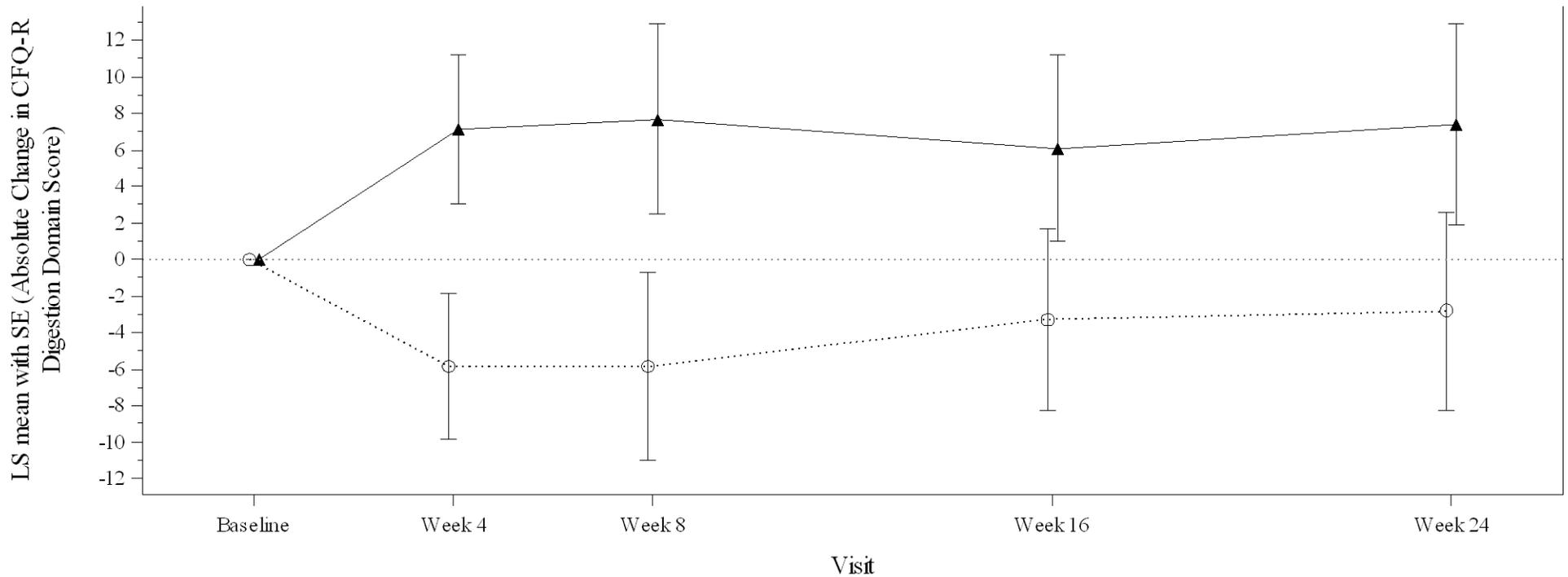
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	33	33	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening ≥10



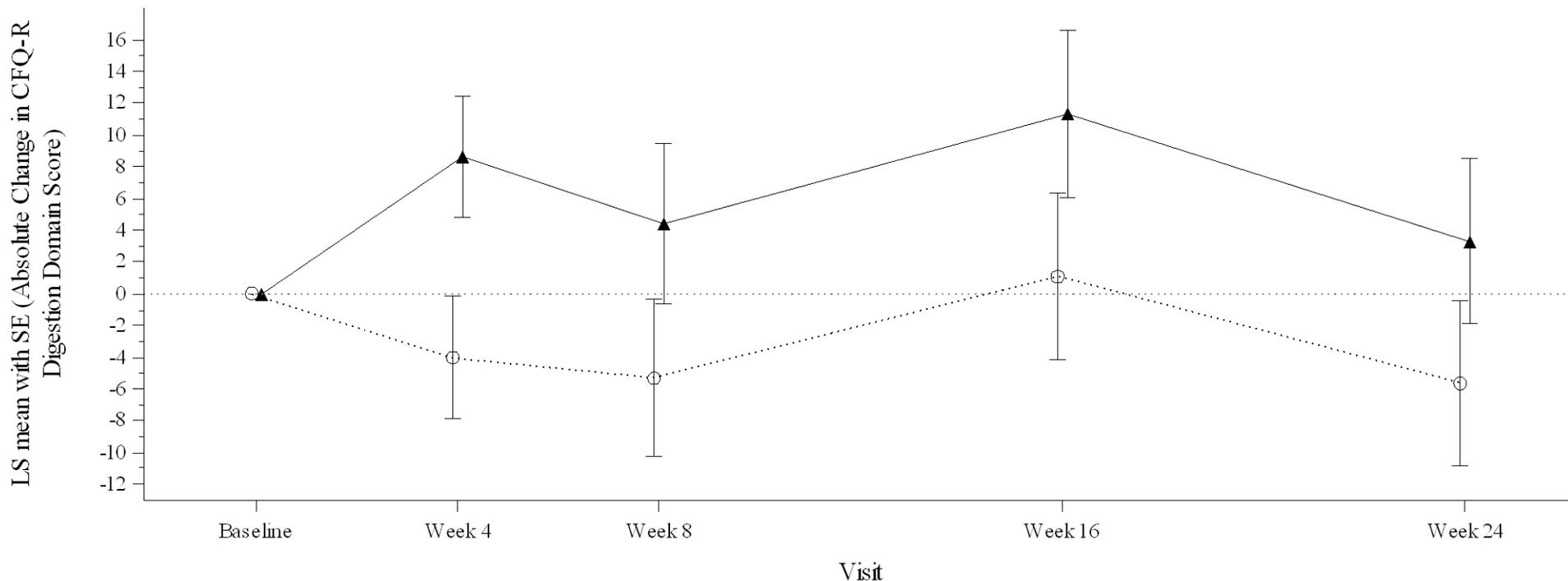
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male



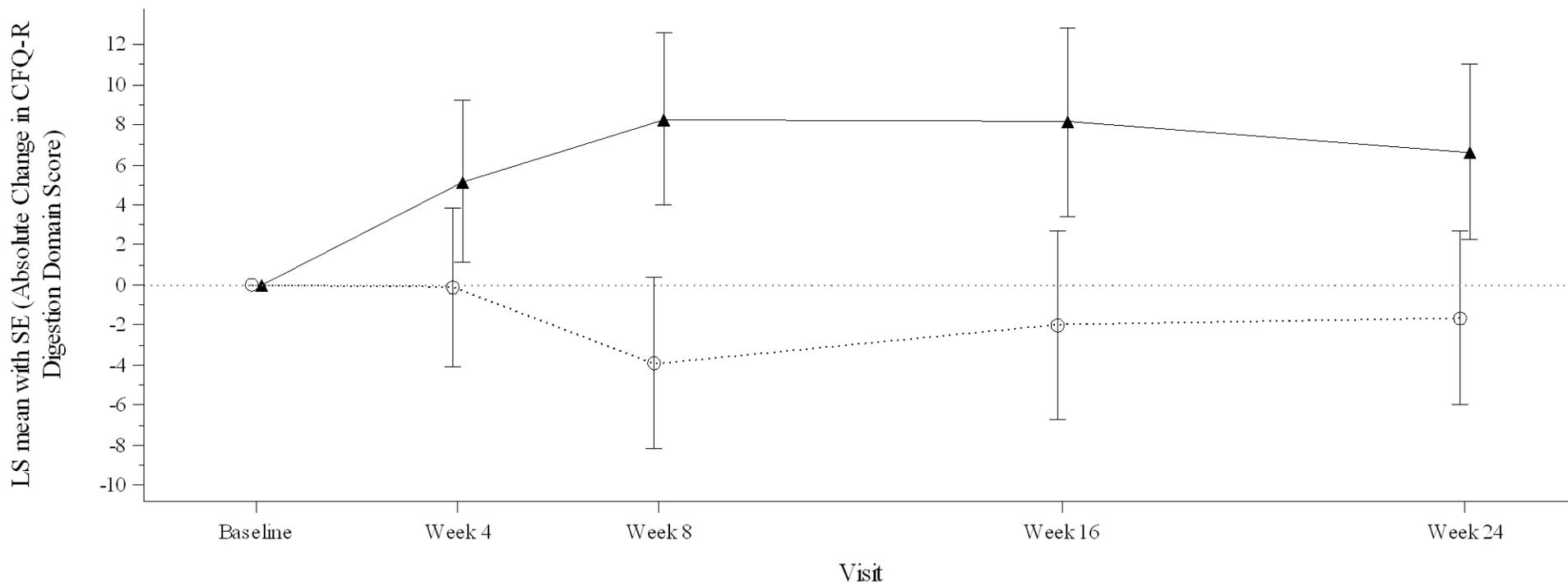
Number of patients at each visit:

Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	24	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female



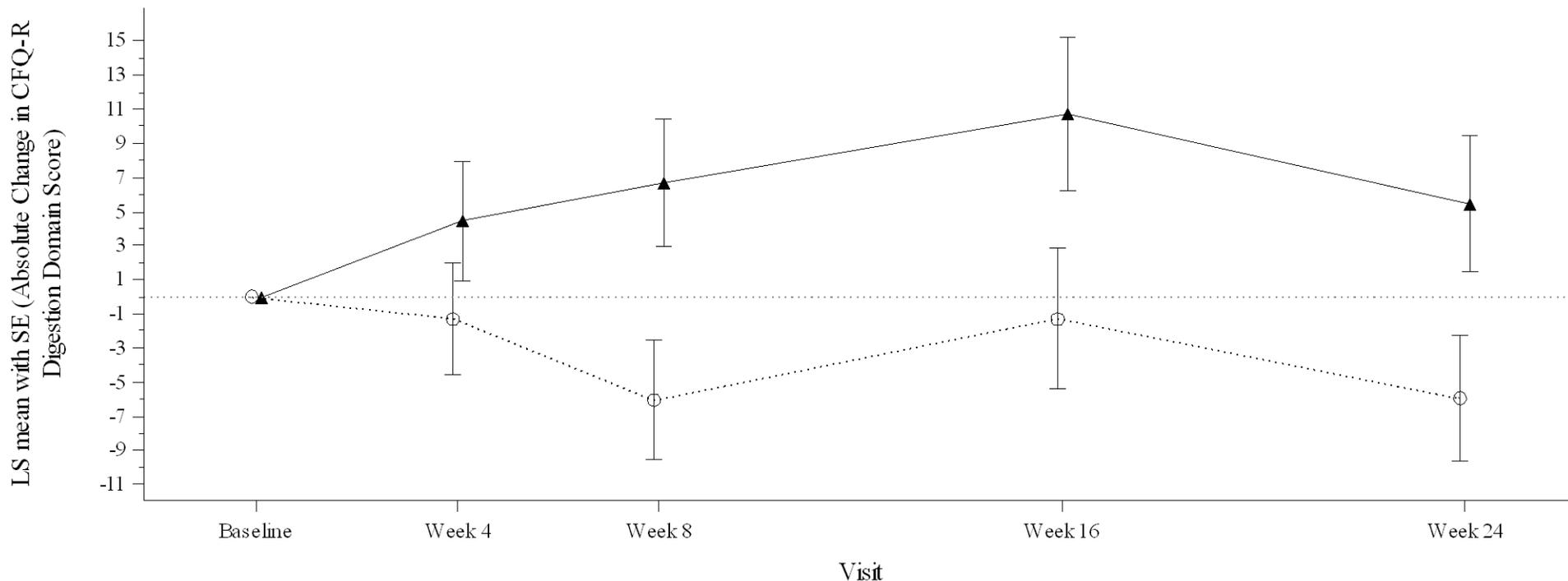
Number of patients at each visit:

Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	33	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Europe



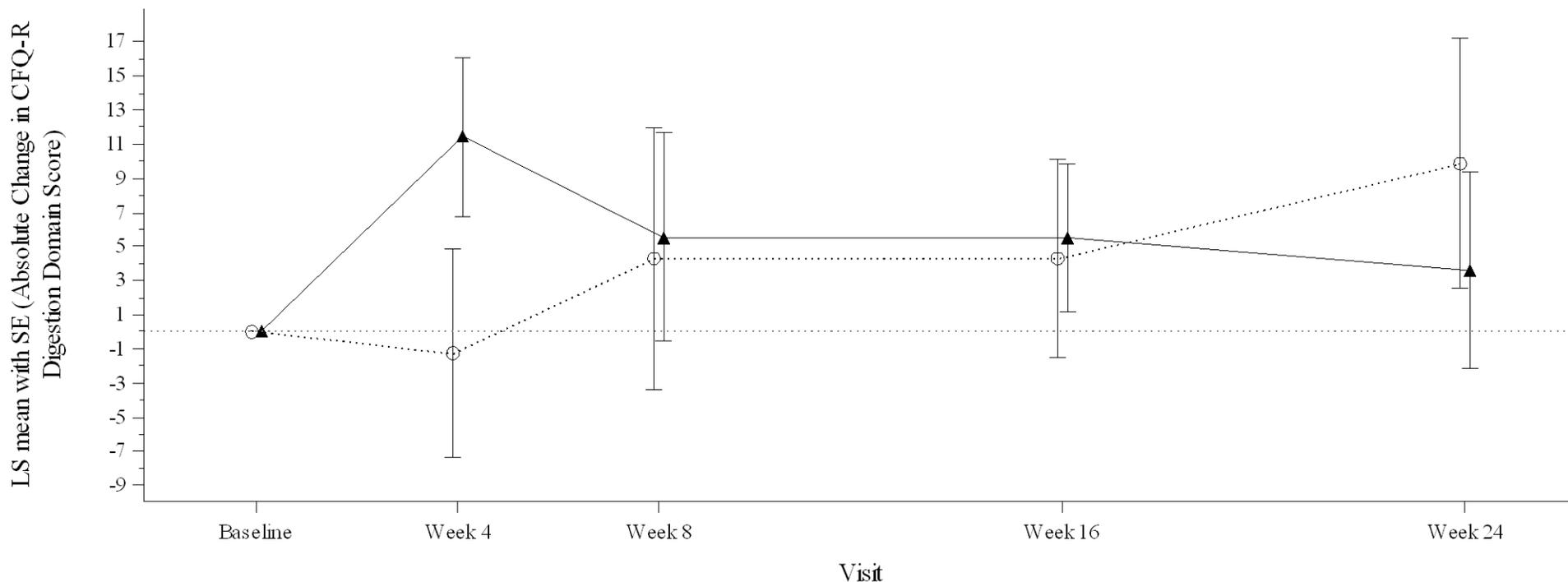
Number of patients at each visit:

Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	41	42	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



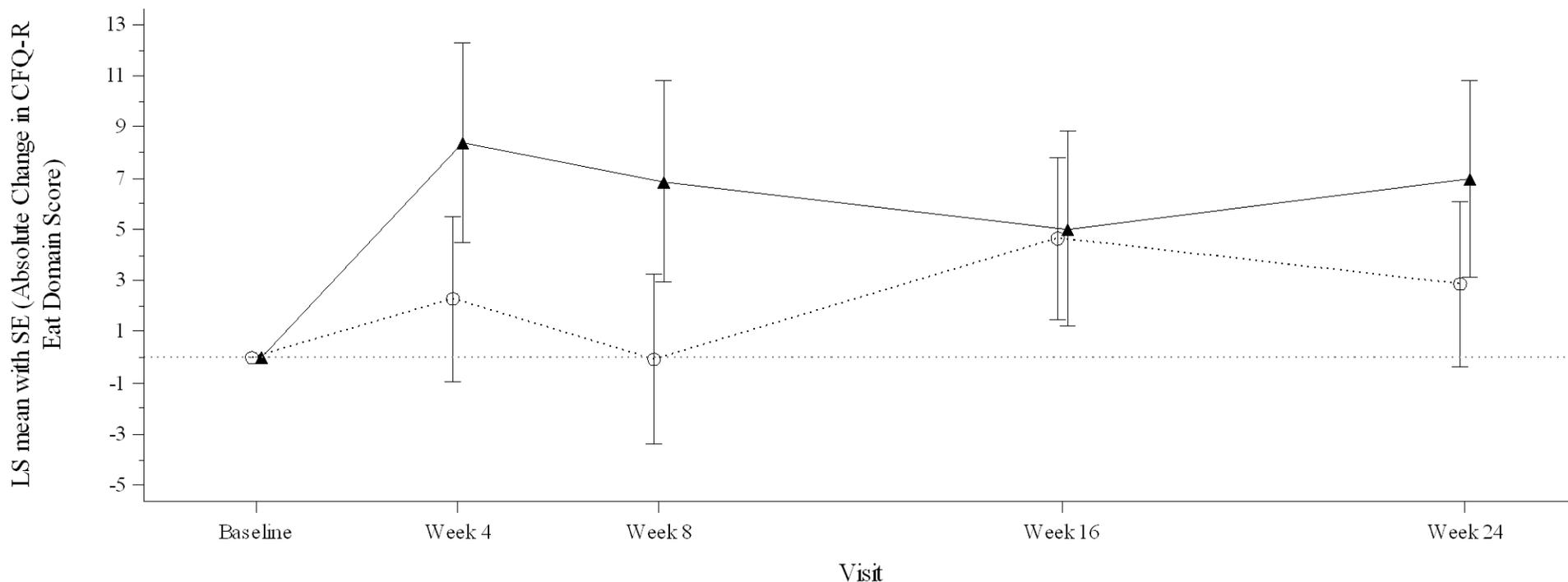
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



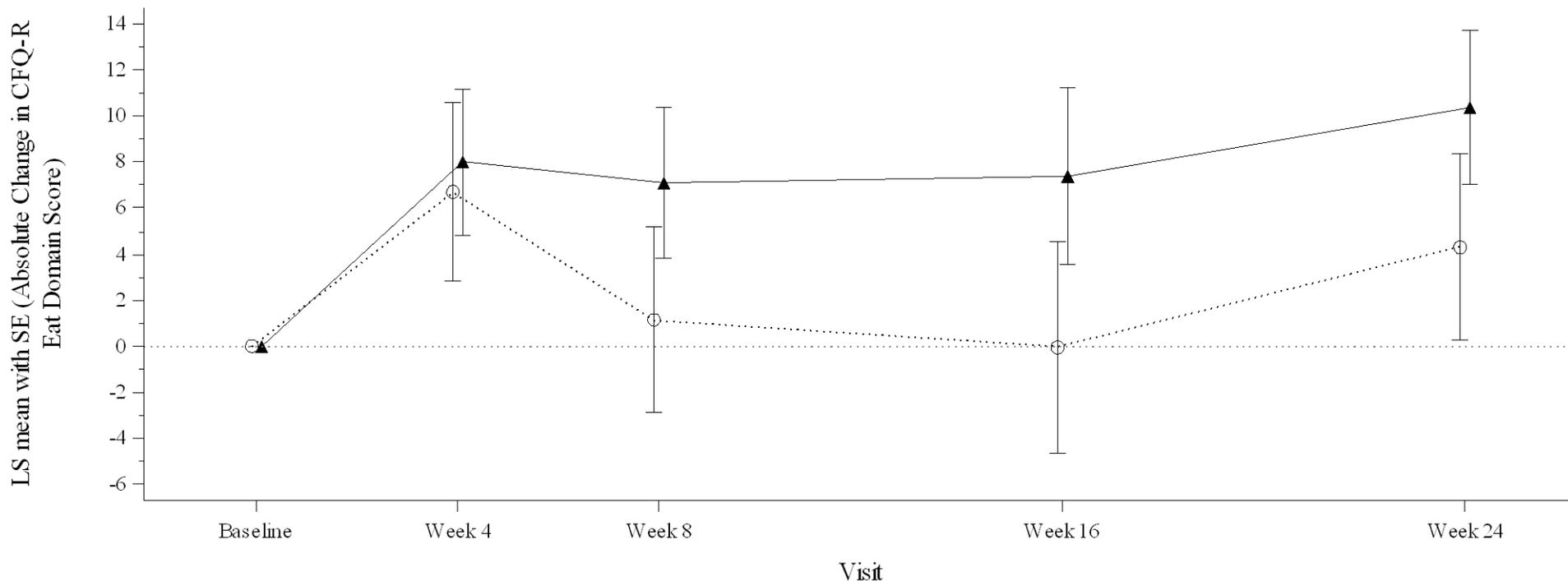
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



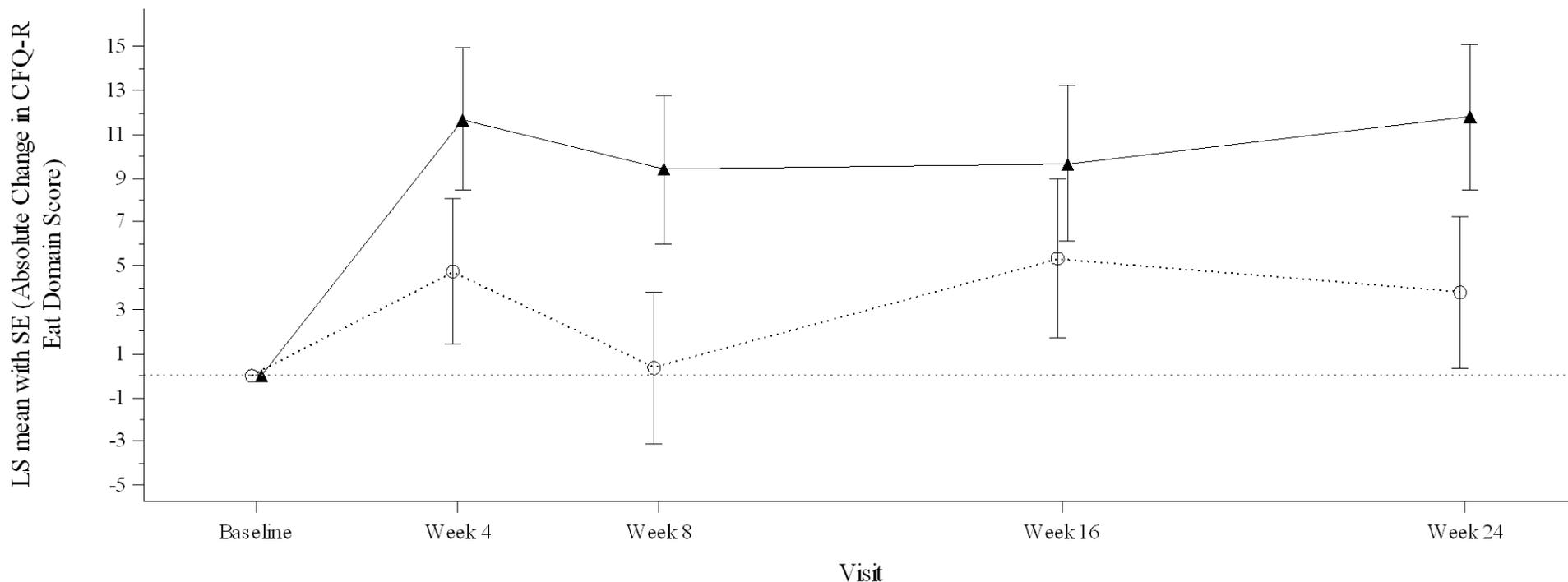
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body weight at screening <30 kg



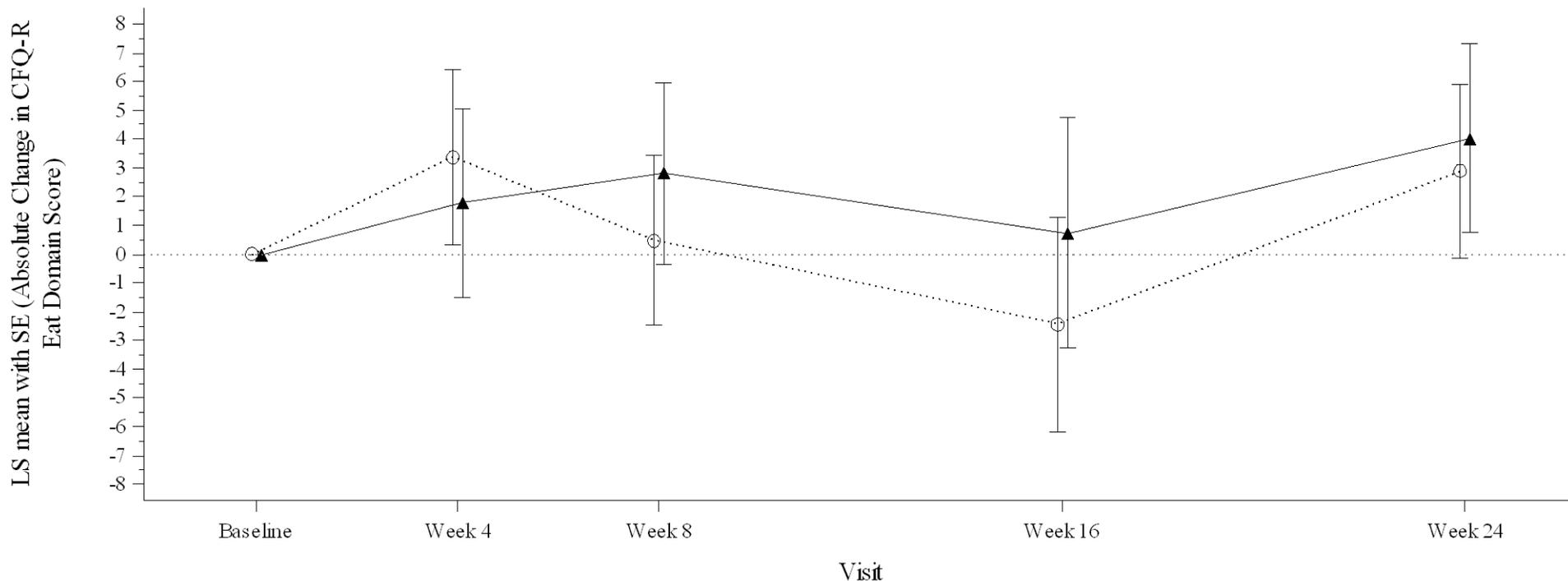
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body weight at screening ≥ 30 kg



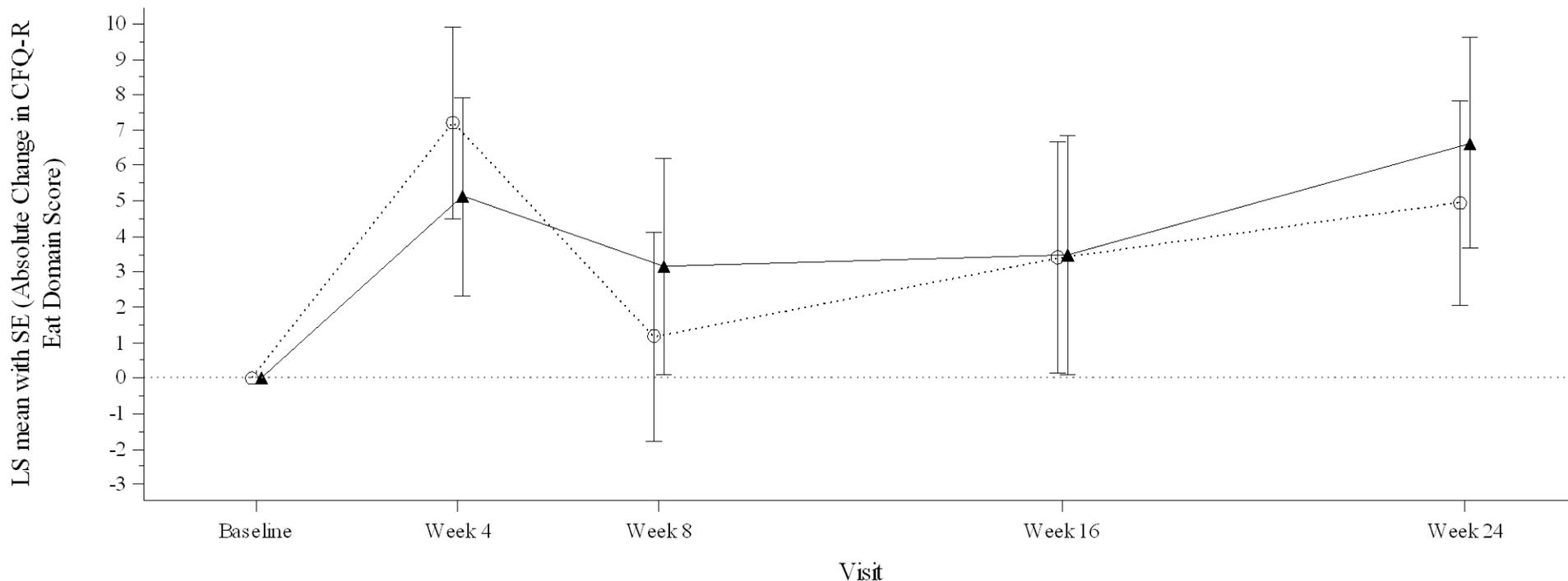
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening <10



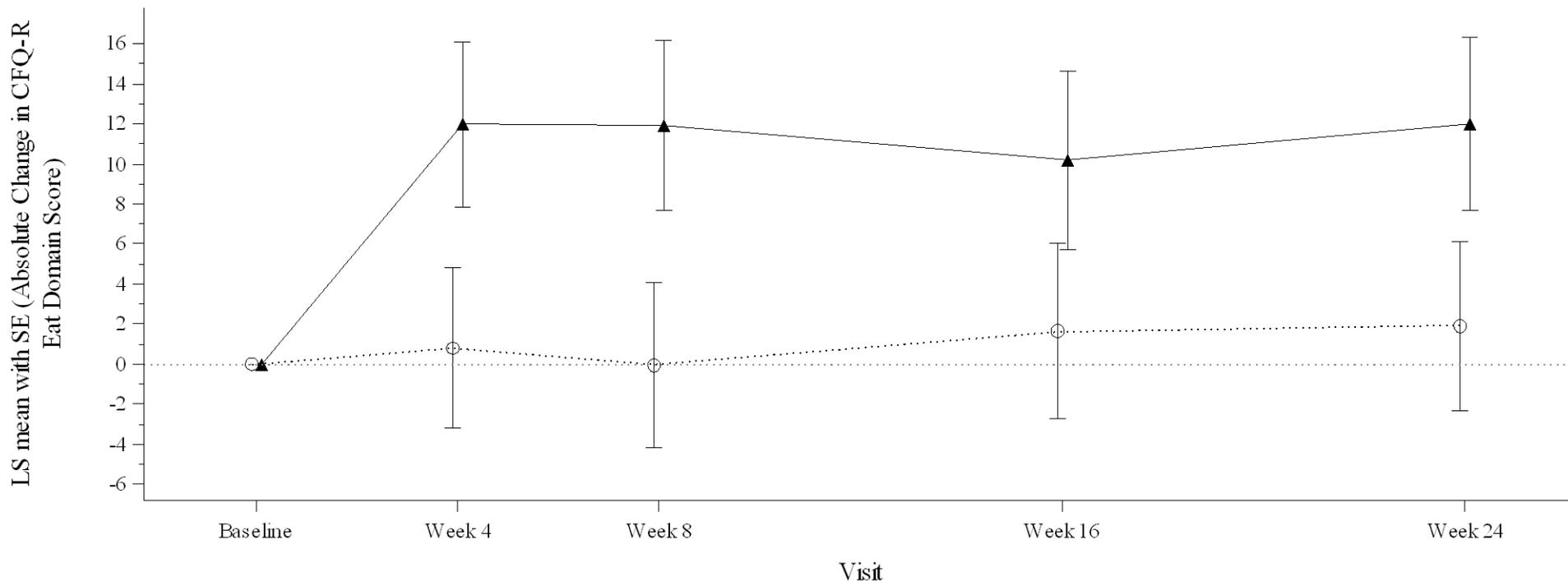
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening ≥10



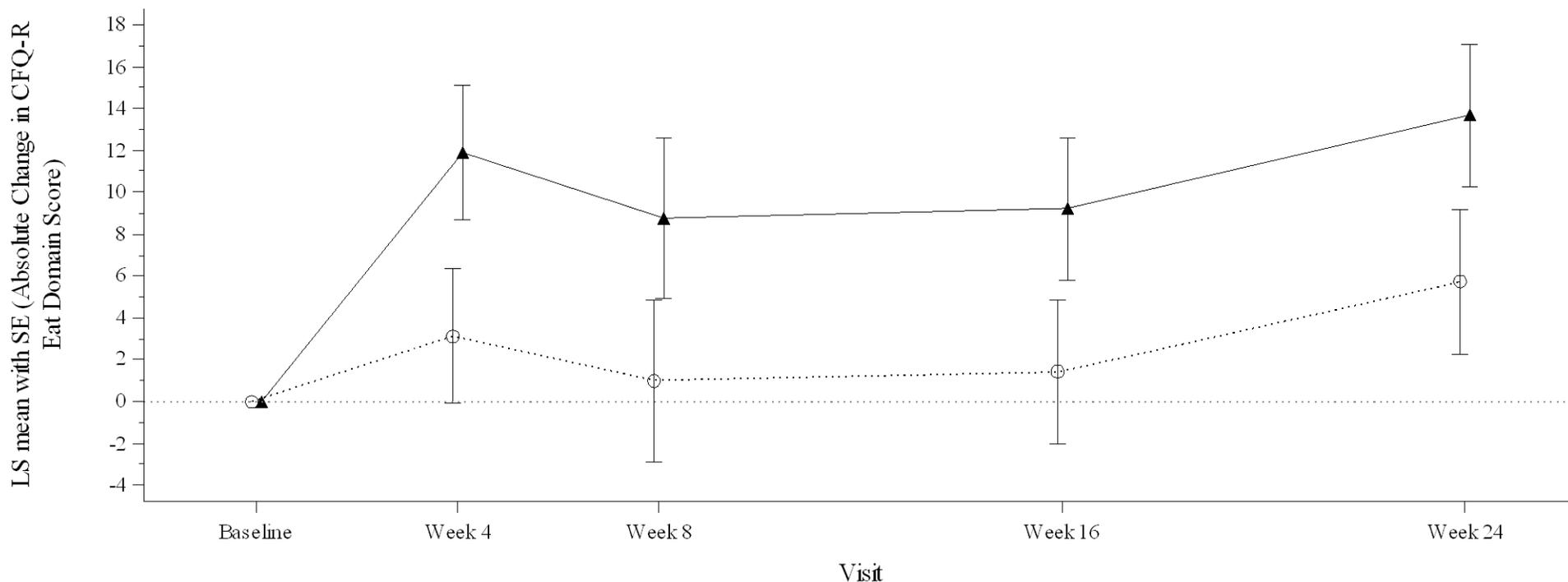
Number of patients at each visit:

Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Male



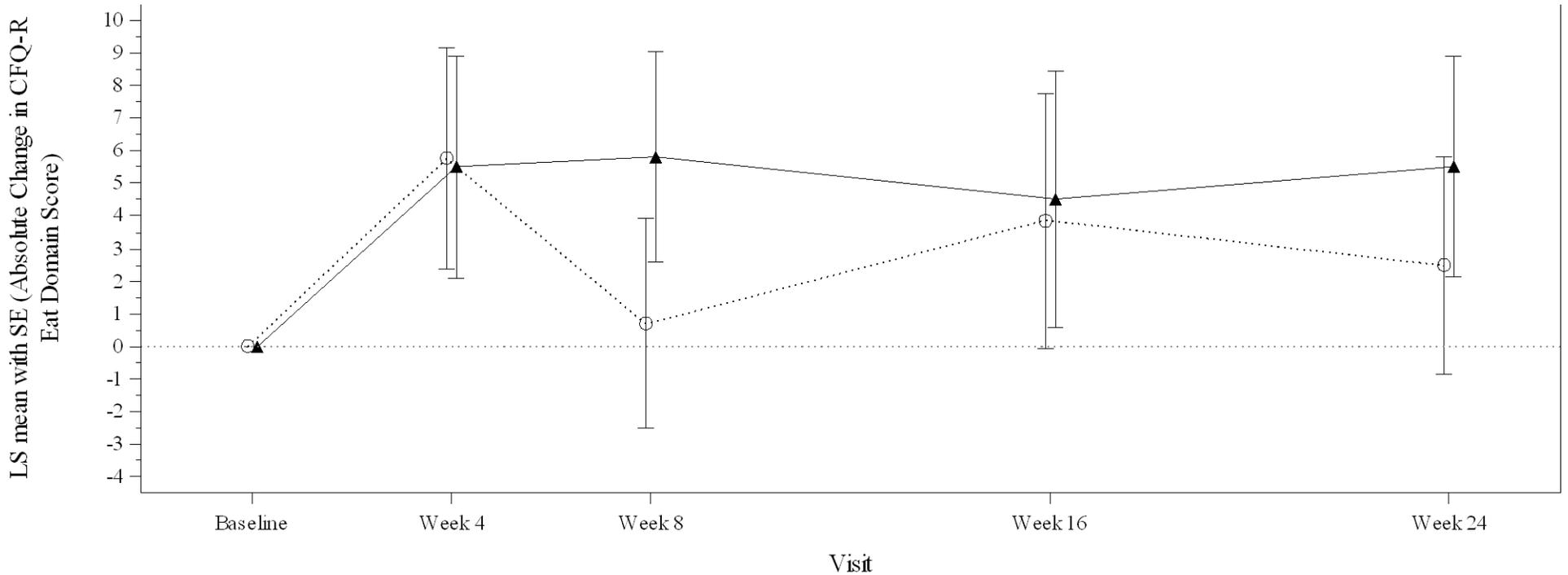
Number of patients at each visit:

Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex = Female



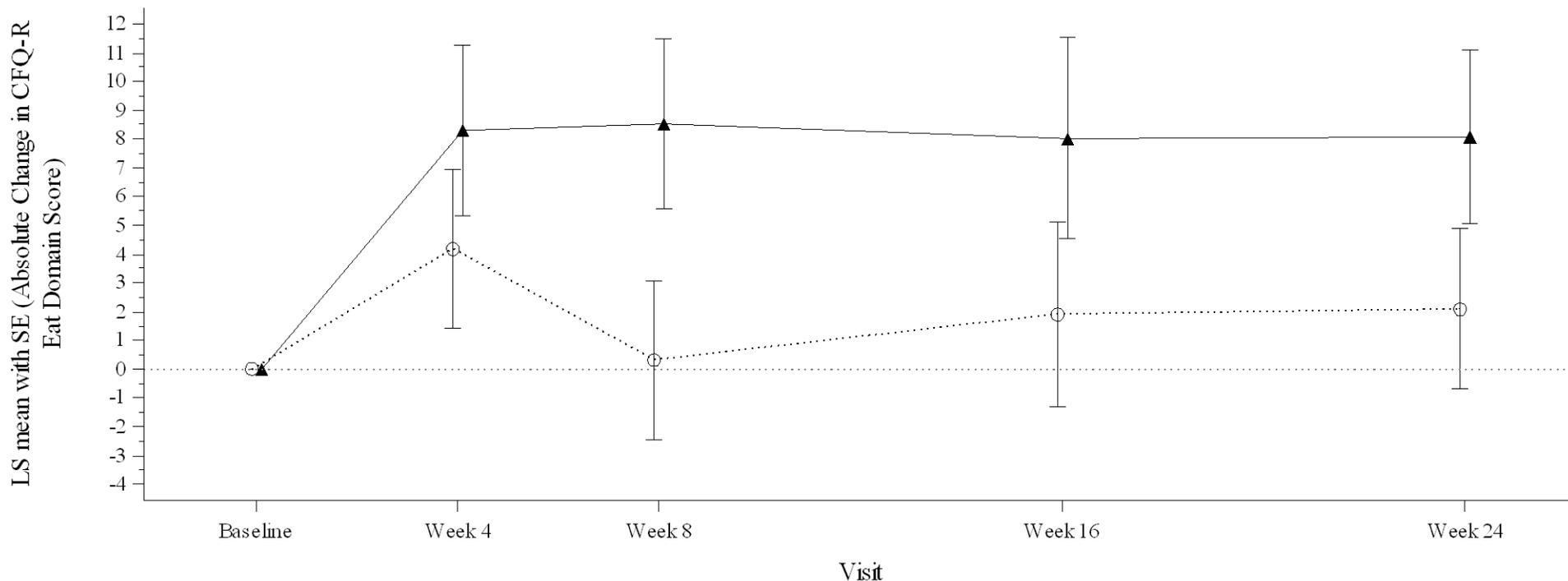
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Europe



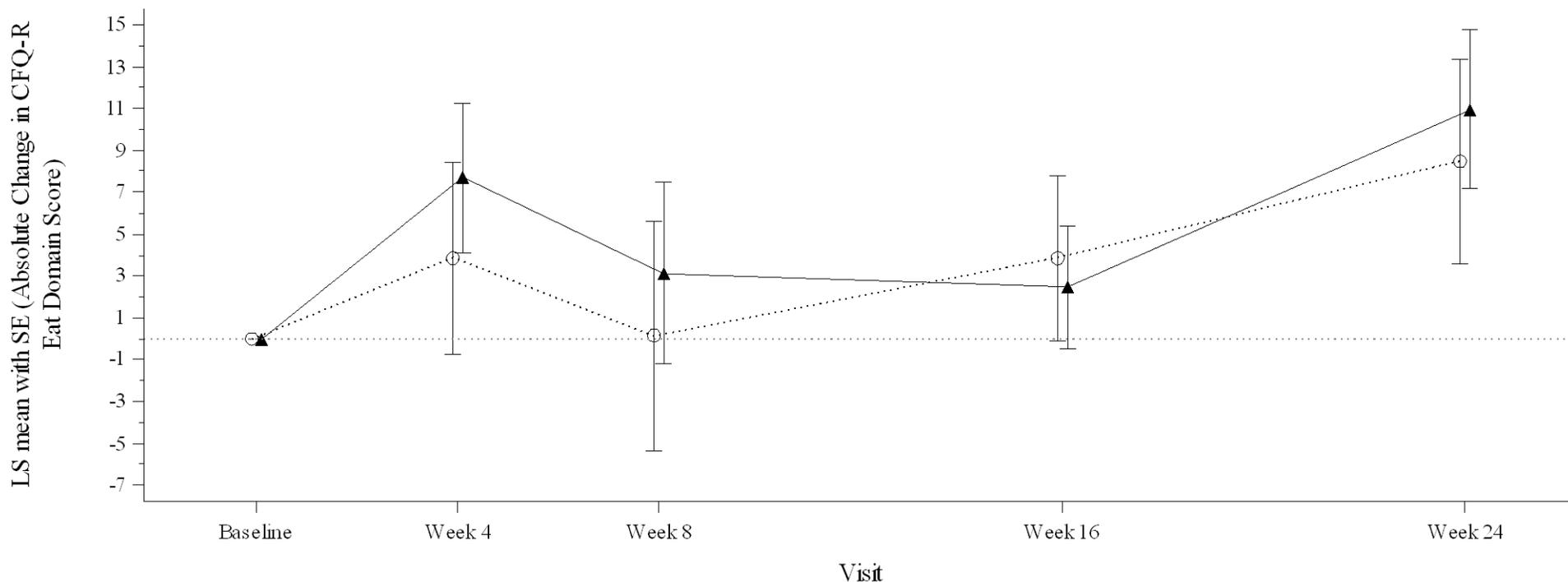
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



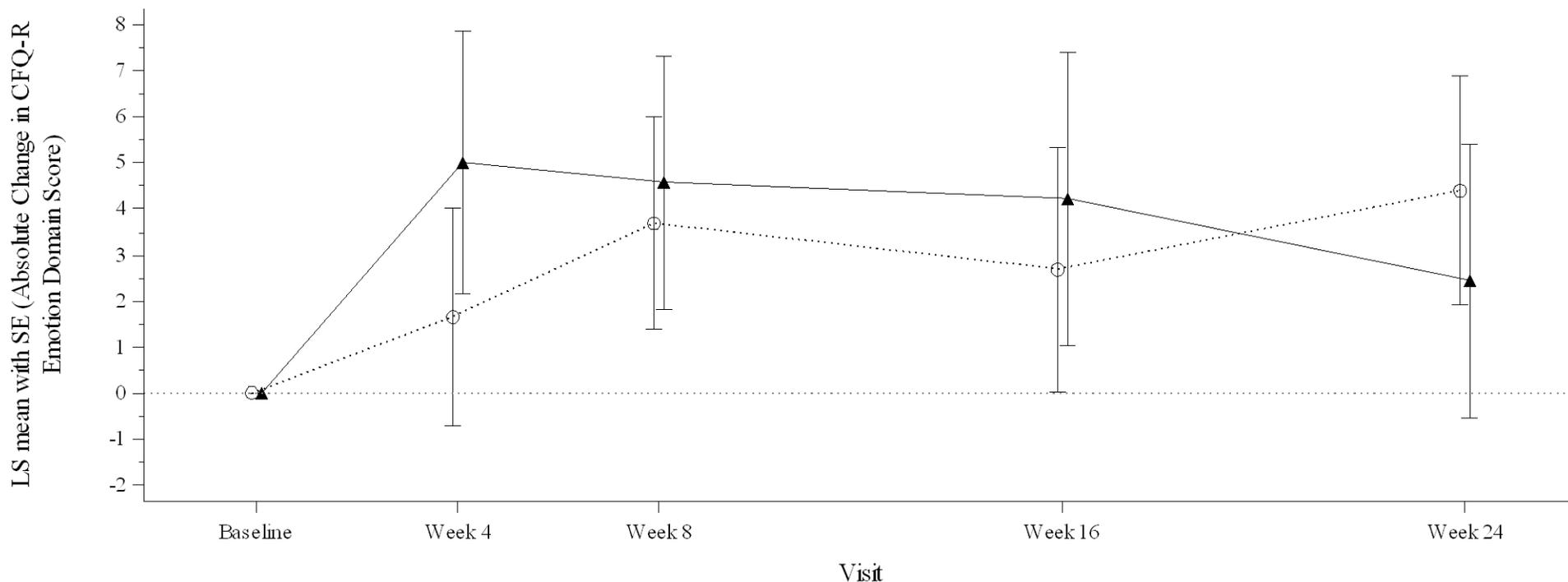
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



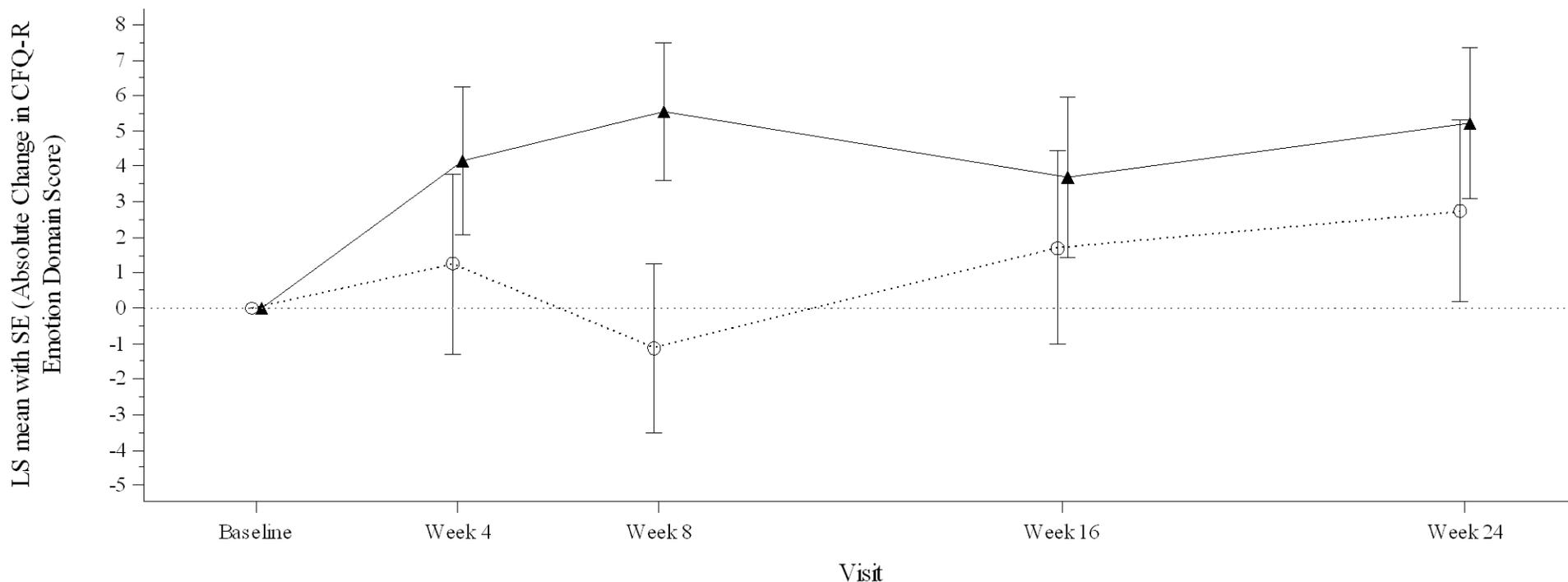
Number of patients at each visit:

Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



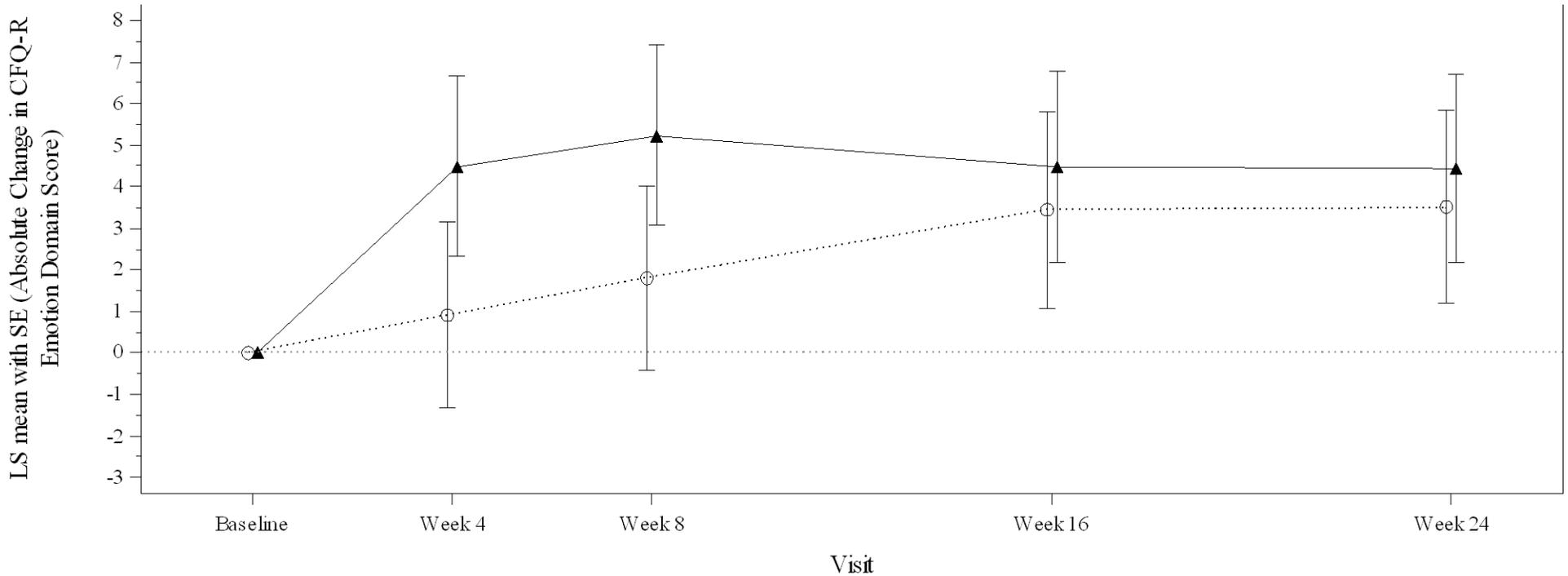
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body weight at screening <30 kg



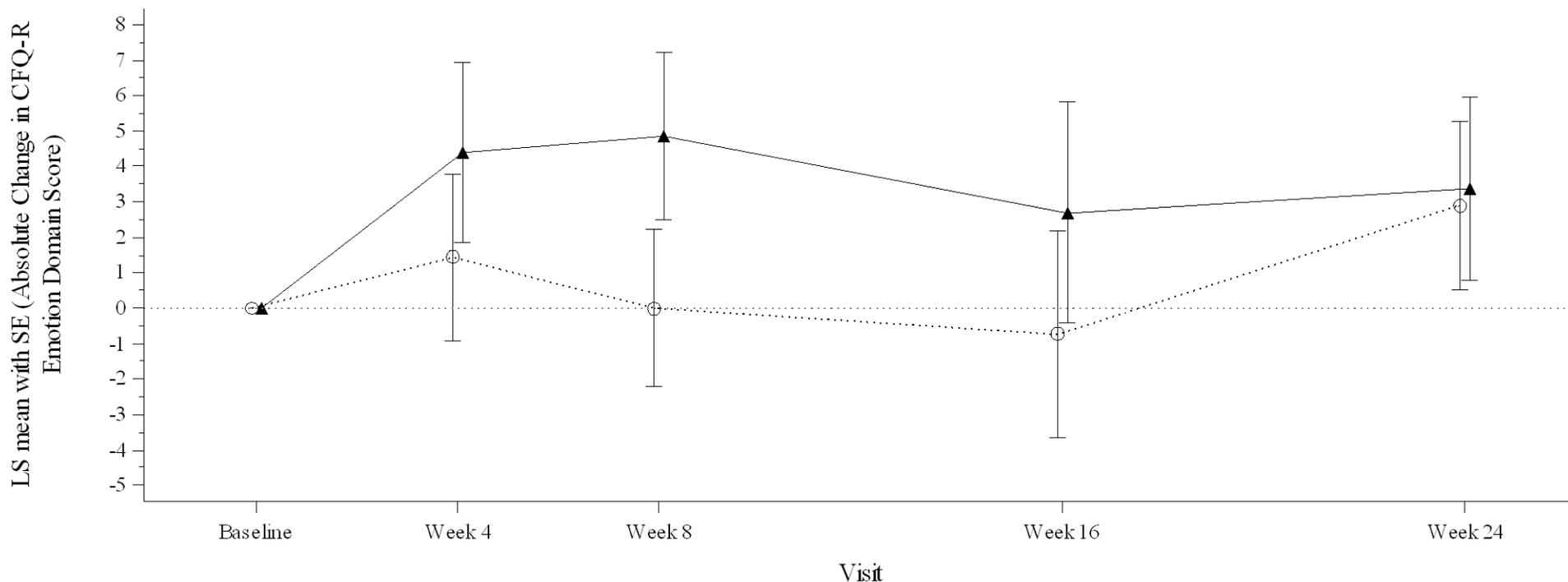
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body weight at screening ≥ 30 kg



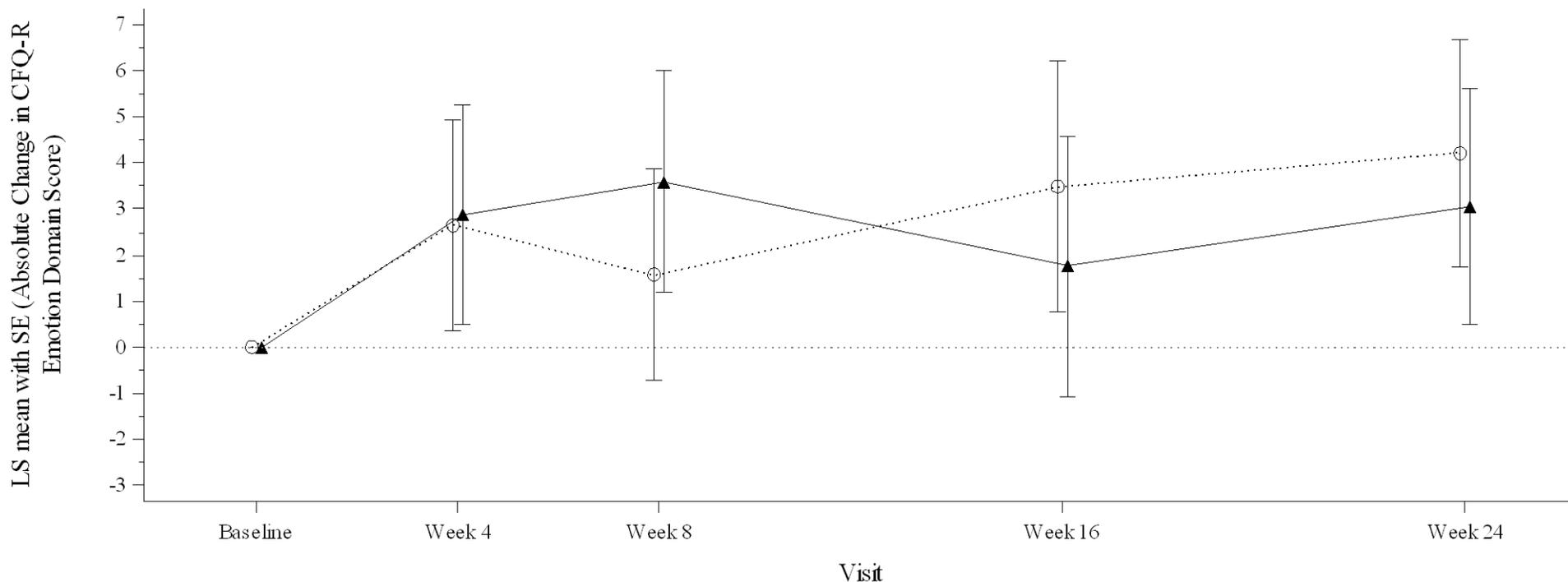
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening <10



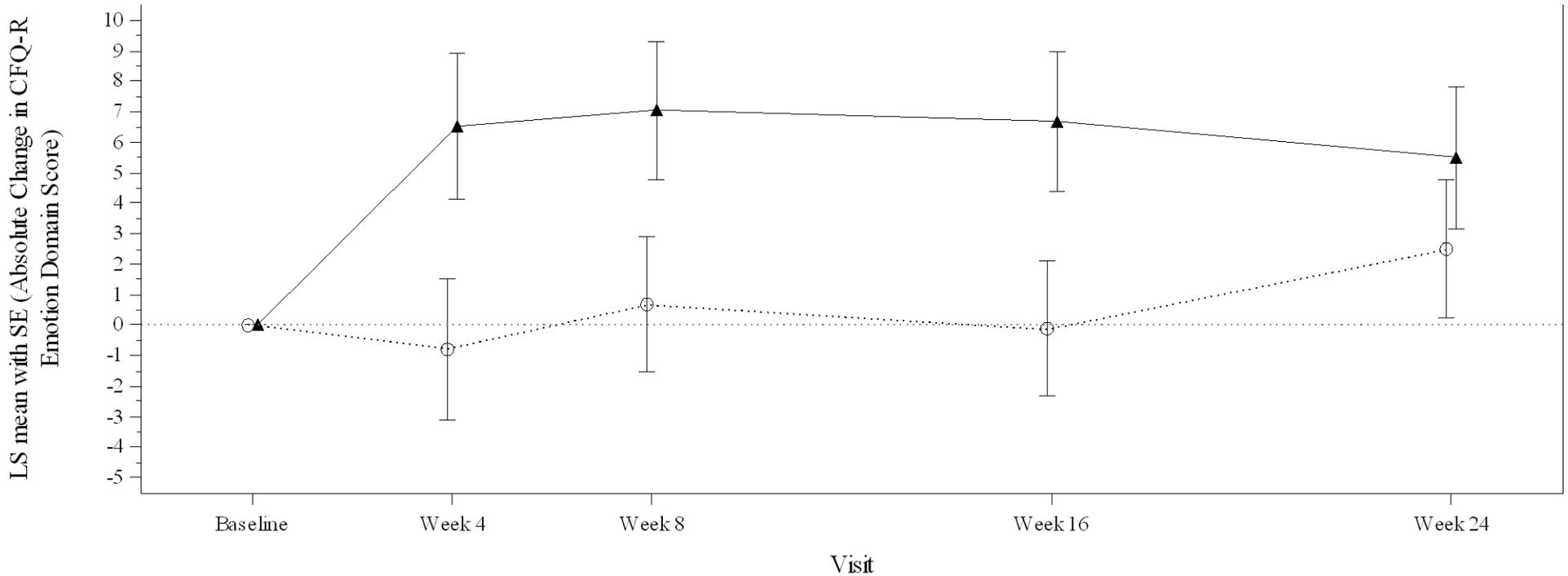
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening ≥10



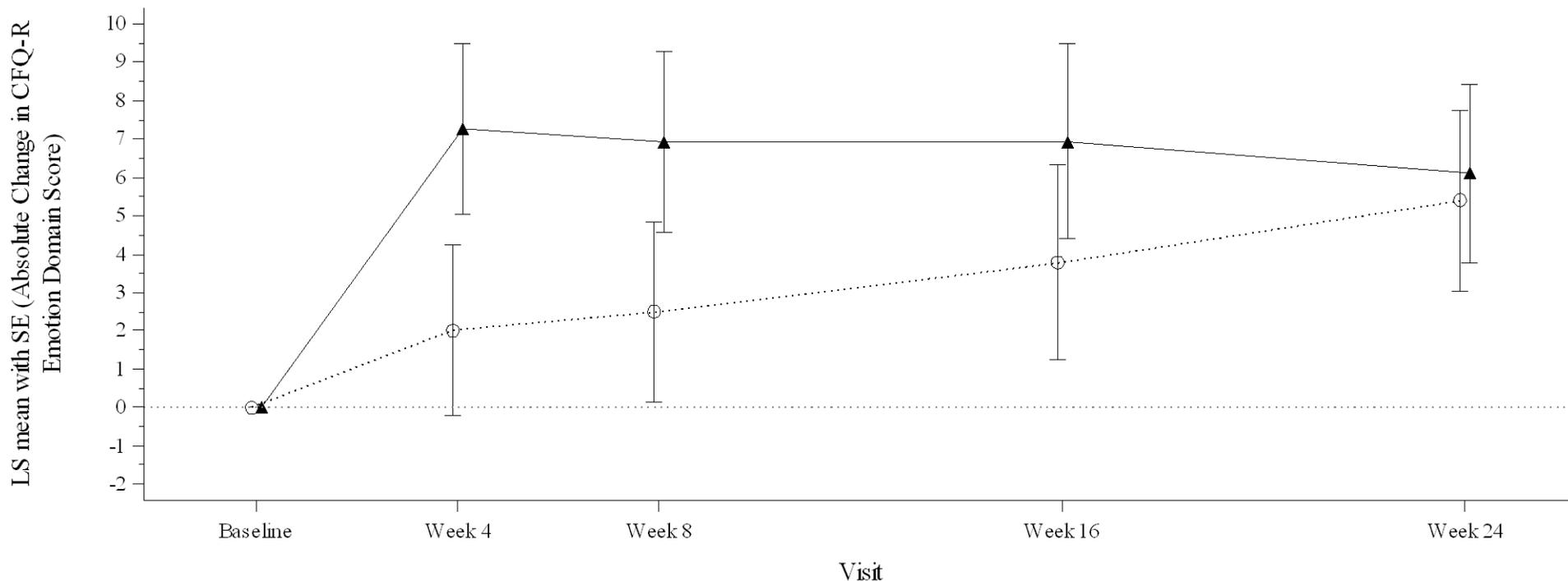
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Male



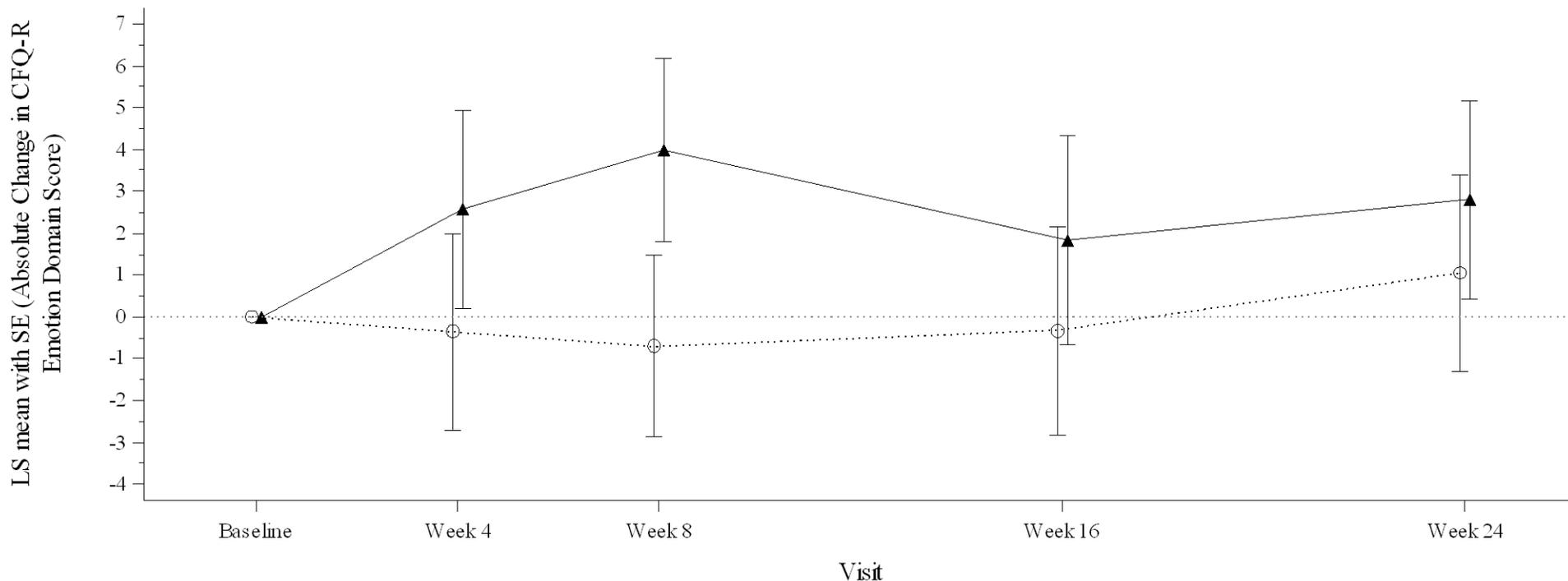
Number of patients at each visit:

Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex = Female



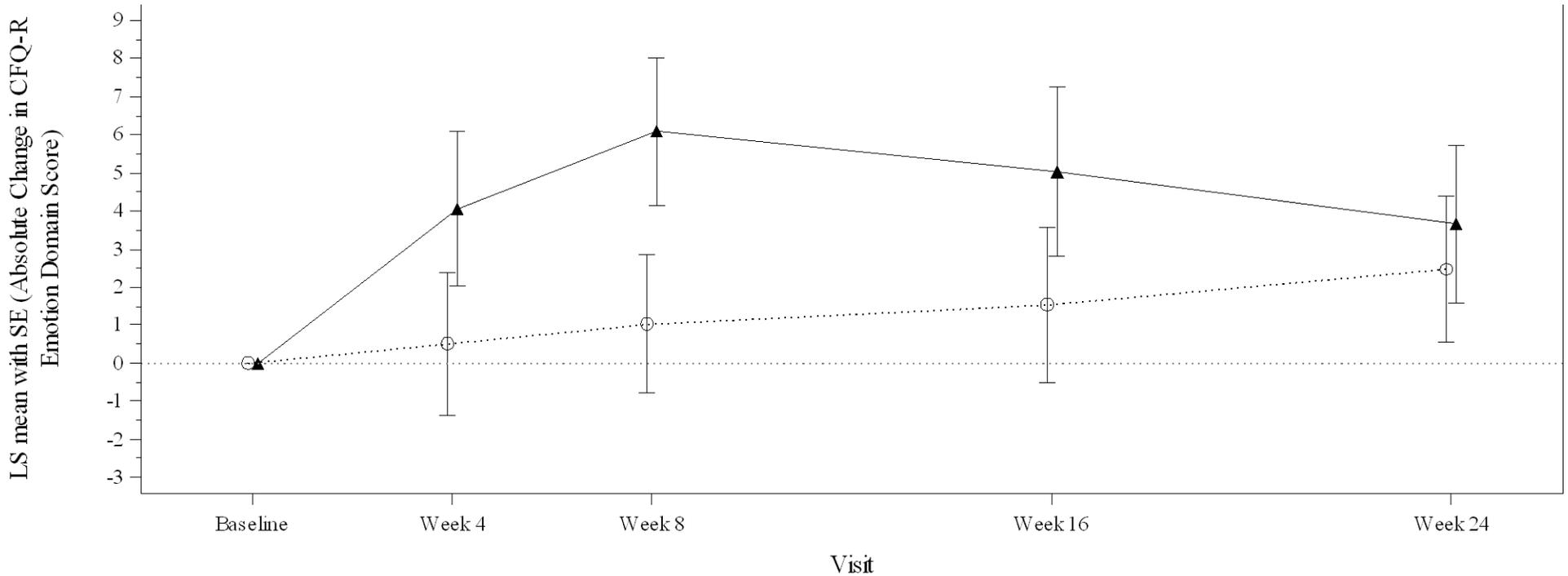
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Europe



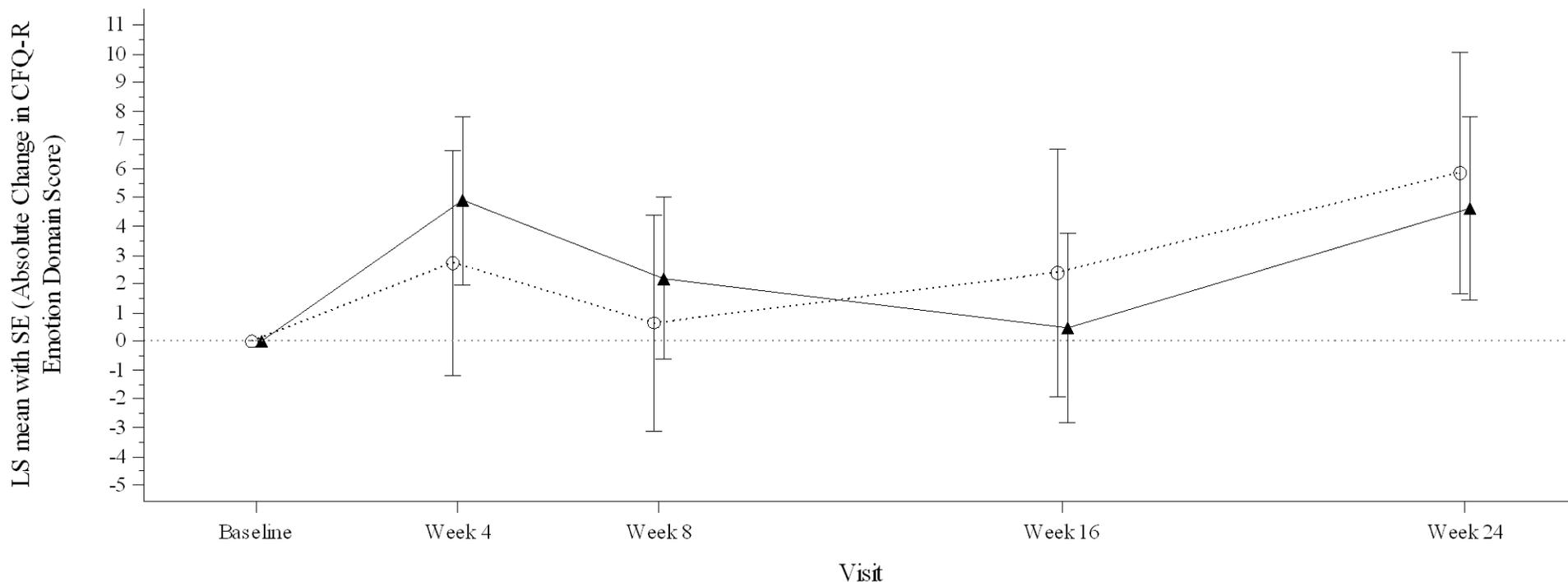
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



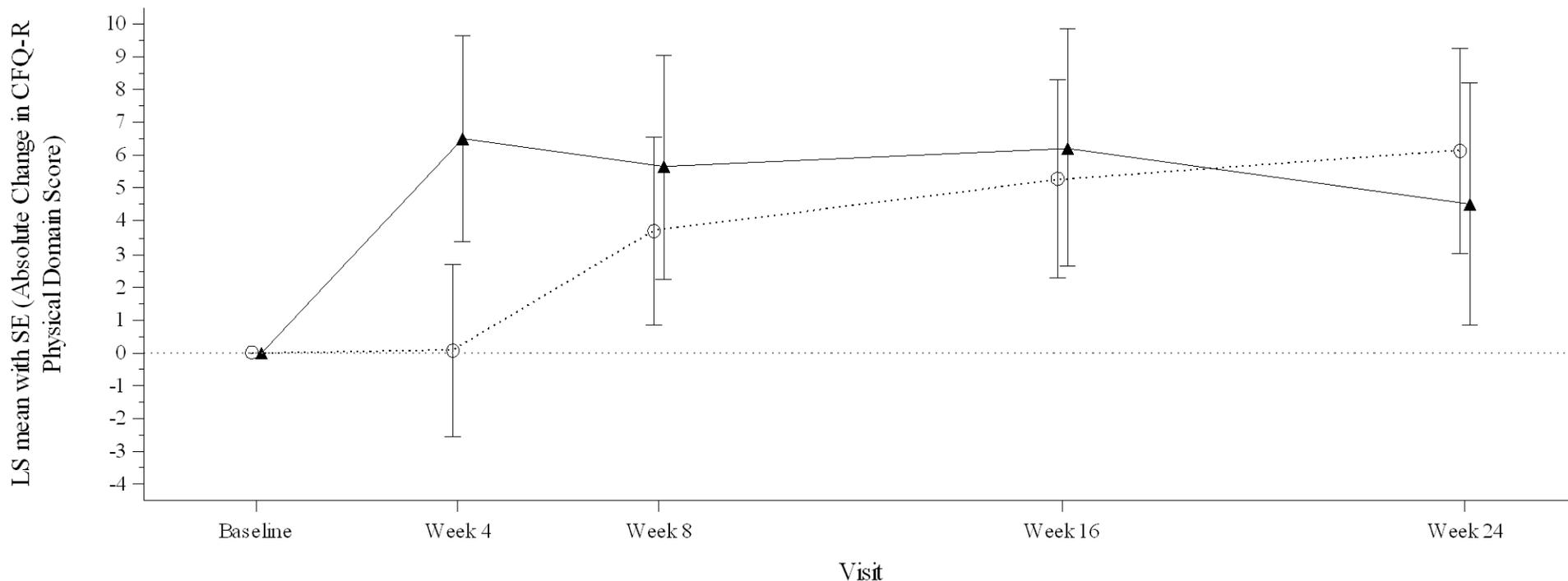
Number of patients at each visit:

Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



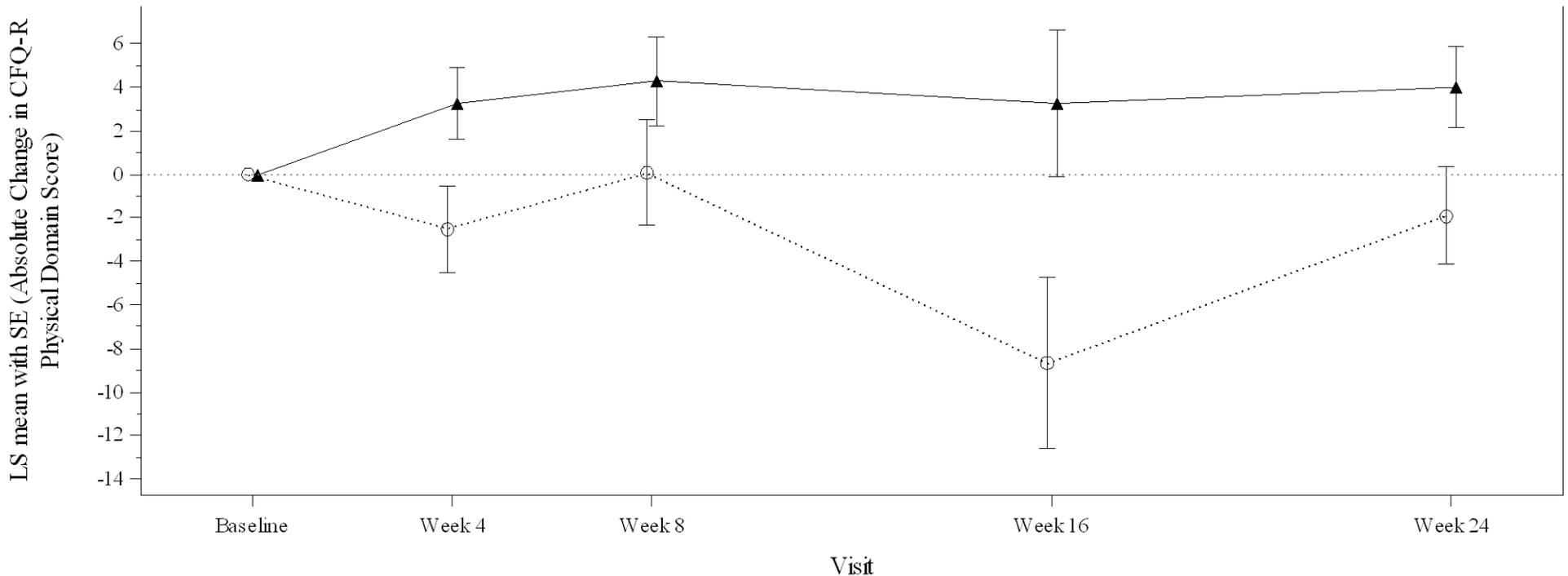
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



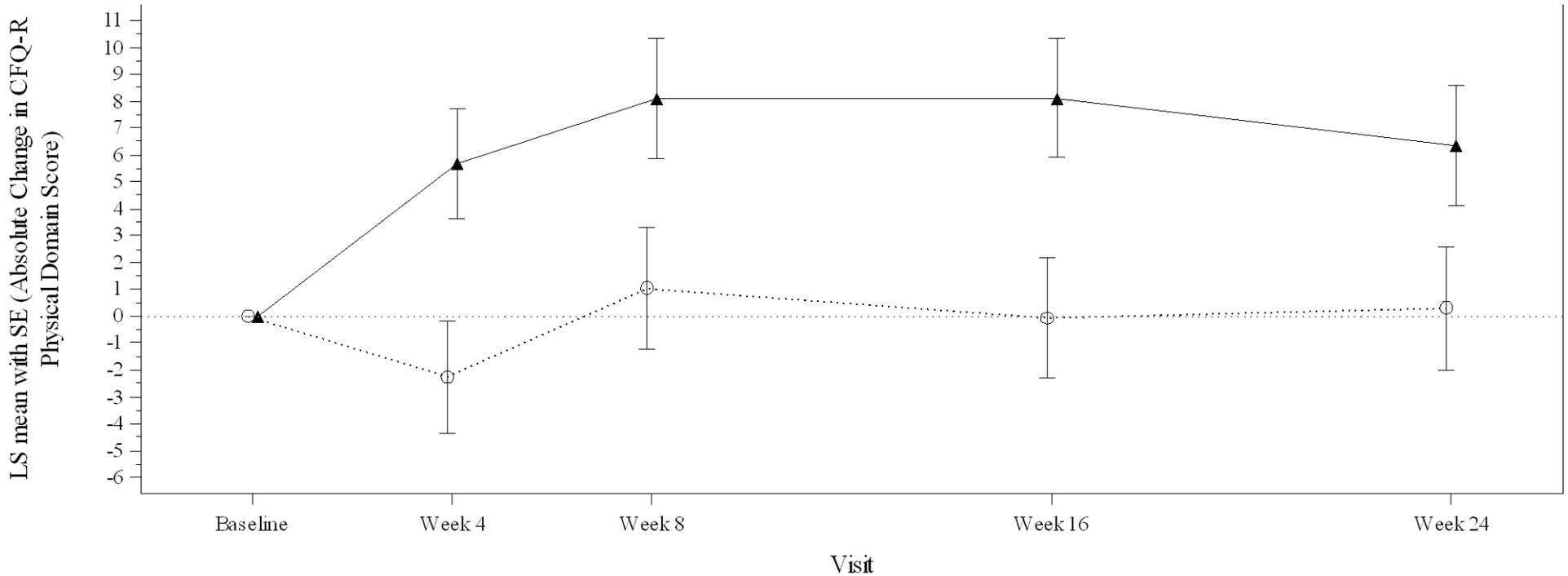
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Body weight at screening <30 kg



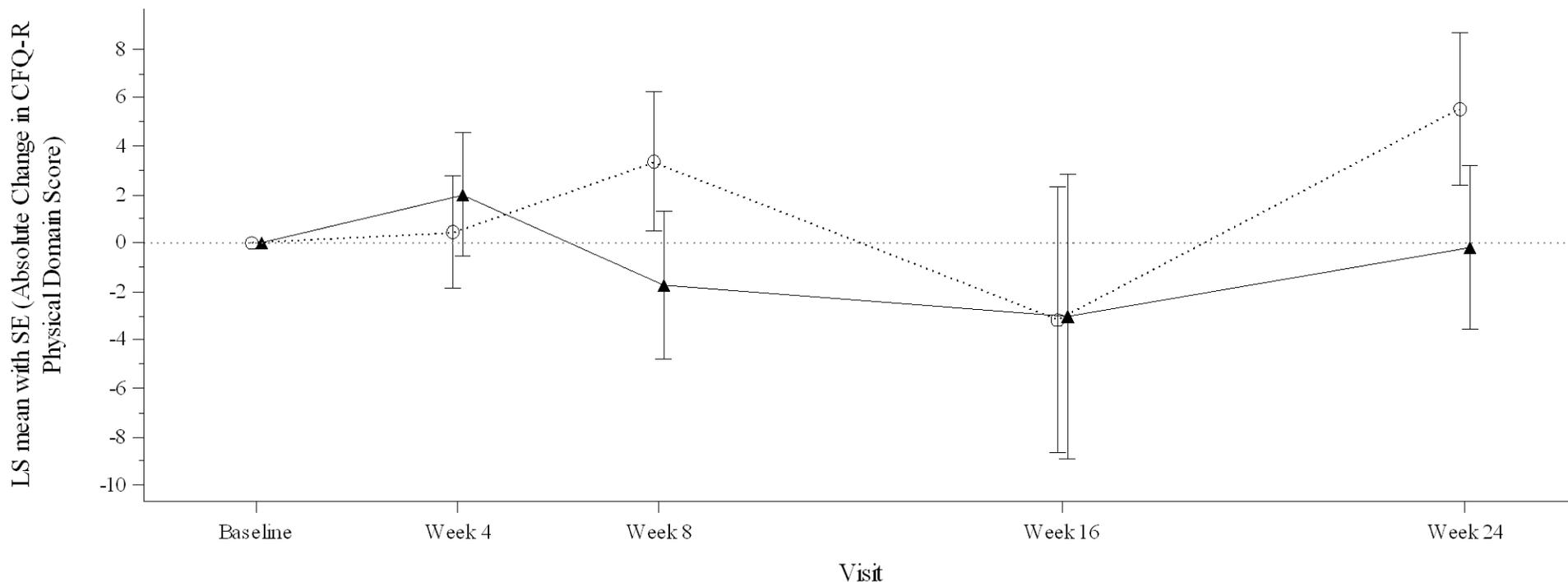
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Body weight at screening ≥ 30 kg



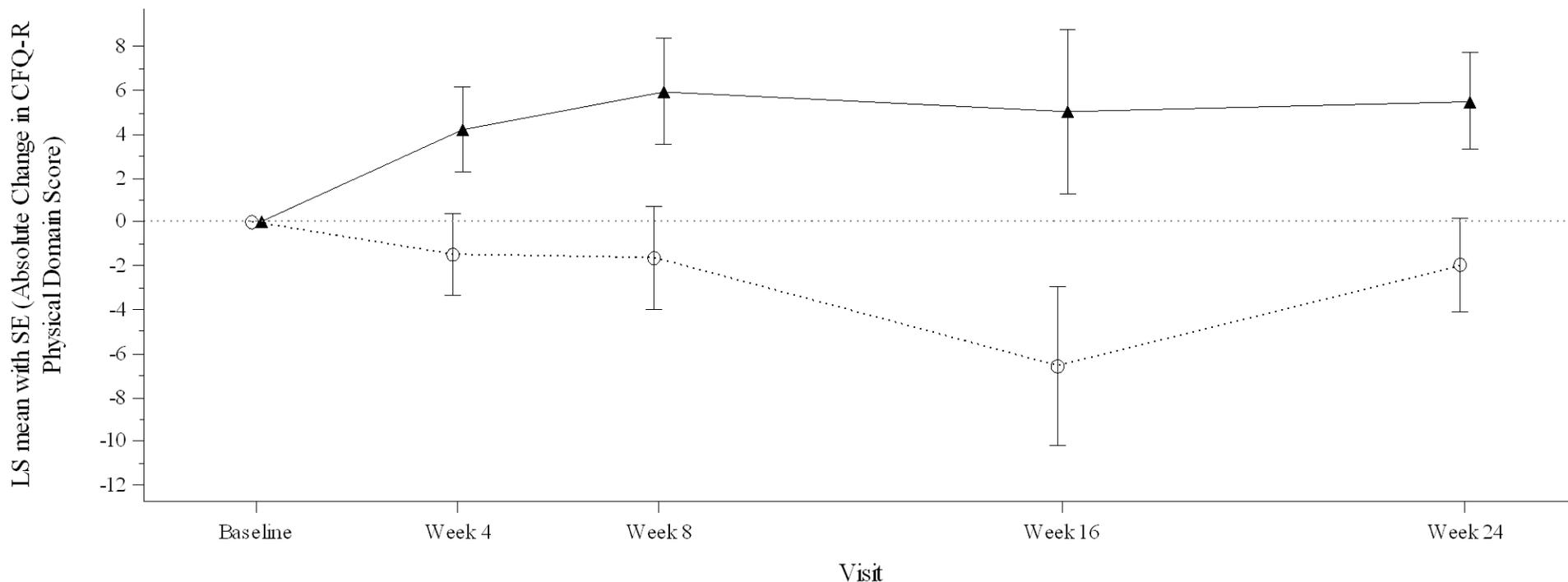
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening <10



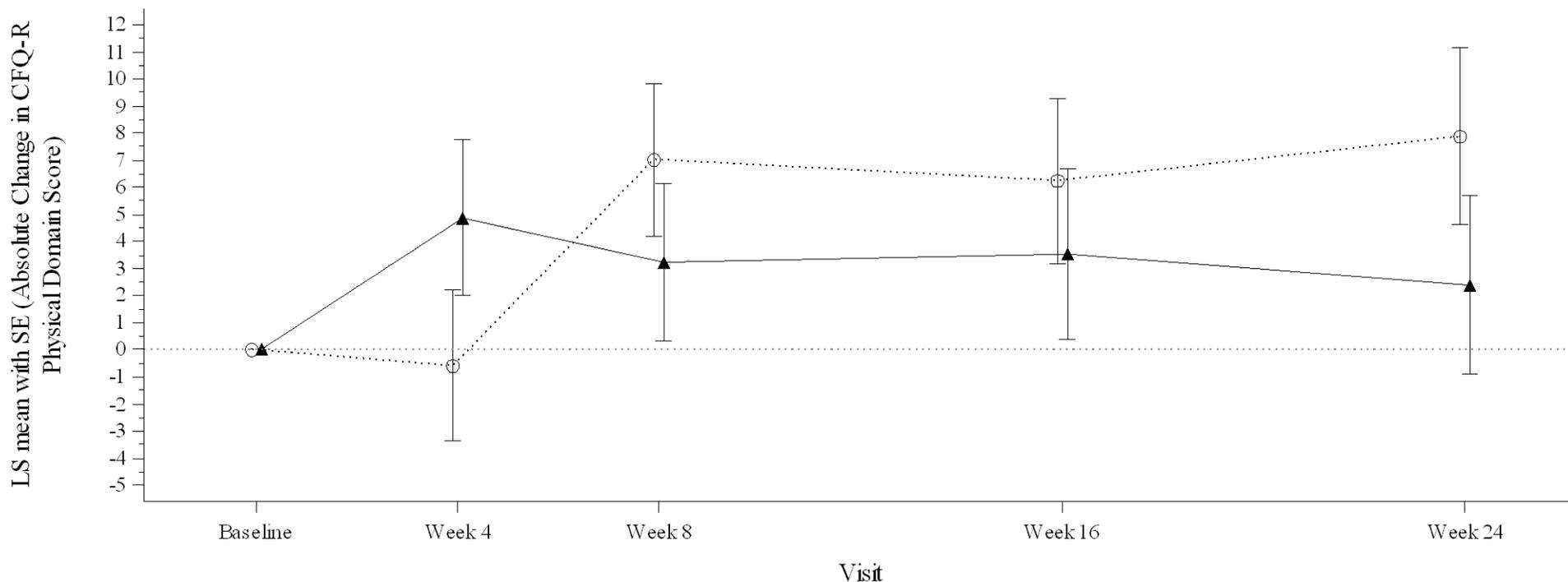
Number of patients at each visit:

Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening ≥10



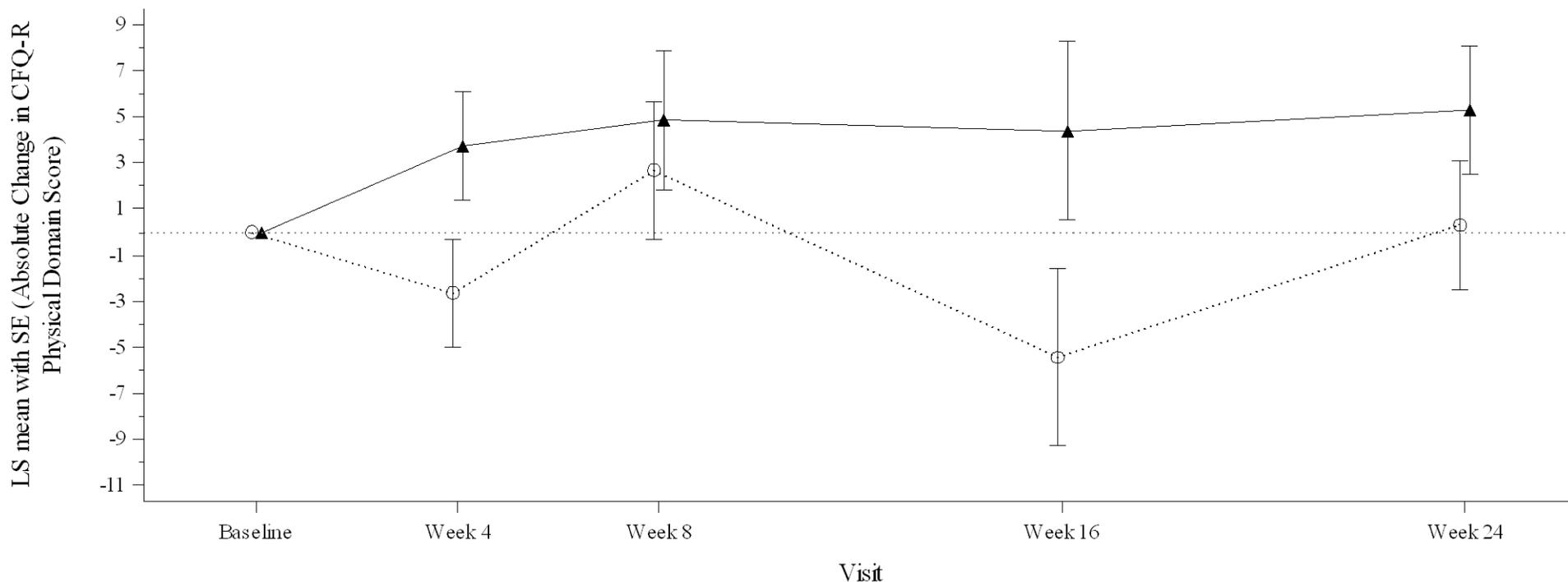
Number of patients at each visit:

Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male



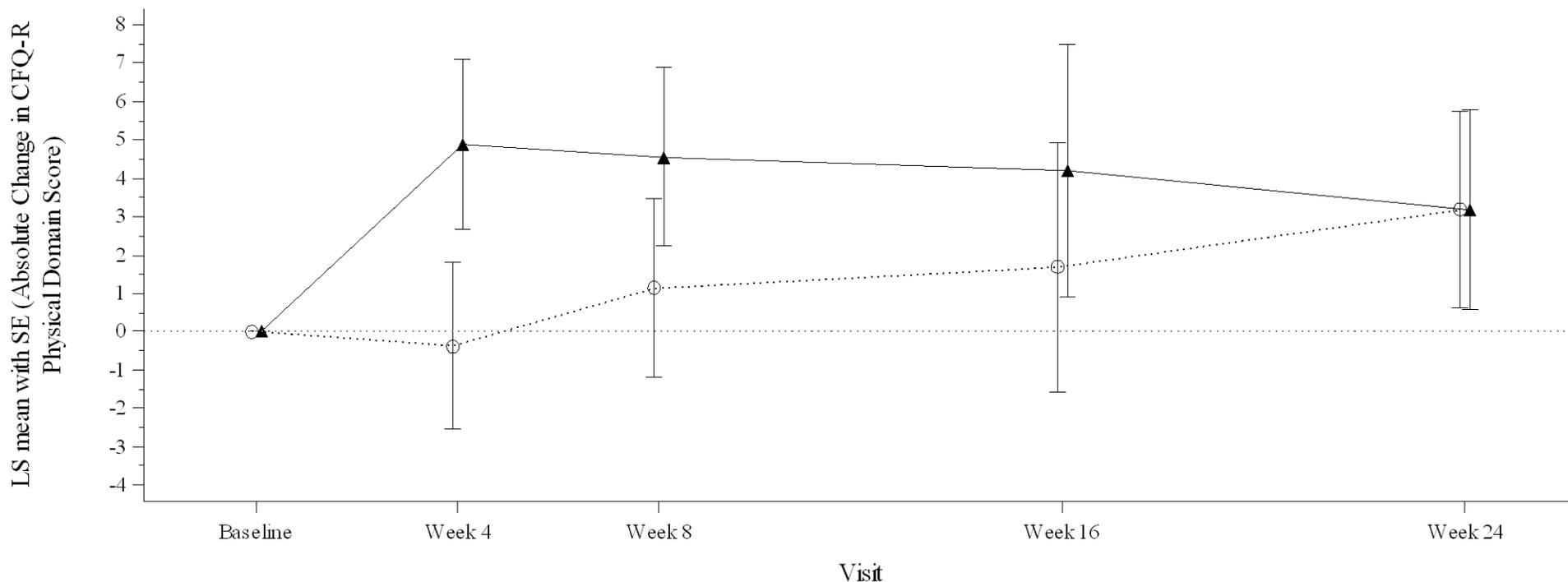
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Female



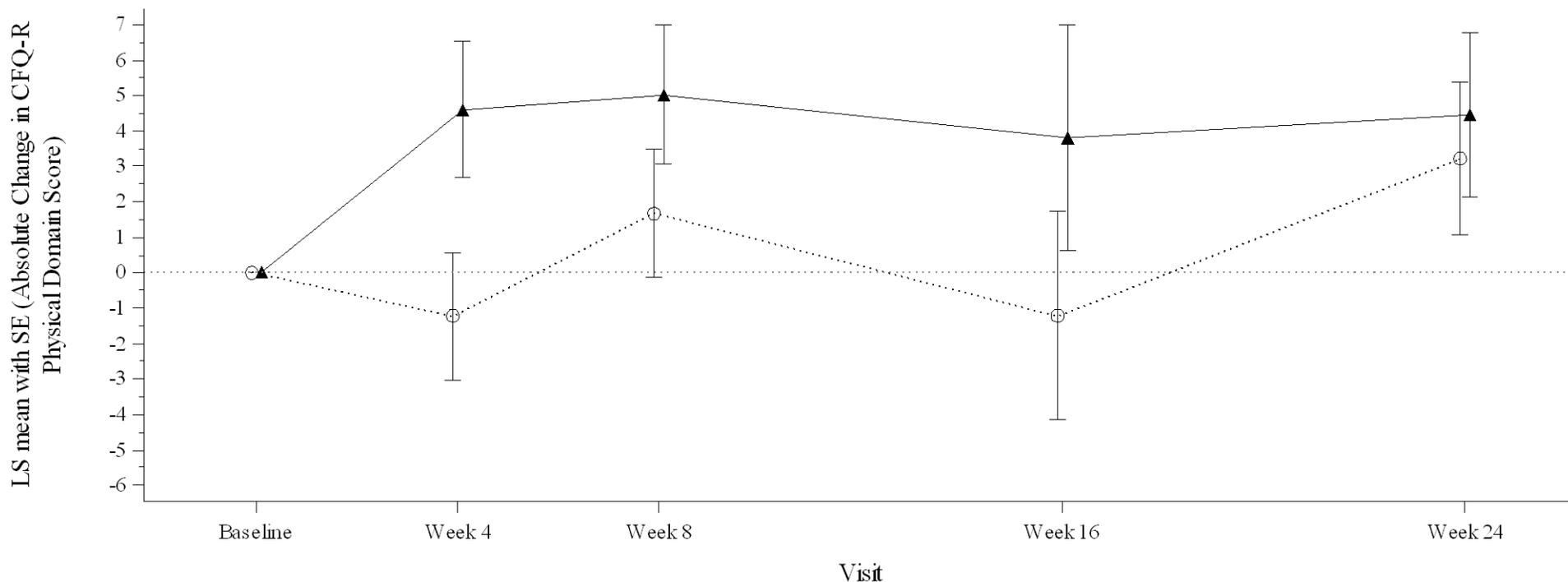
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Europe



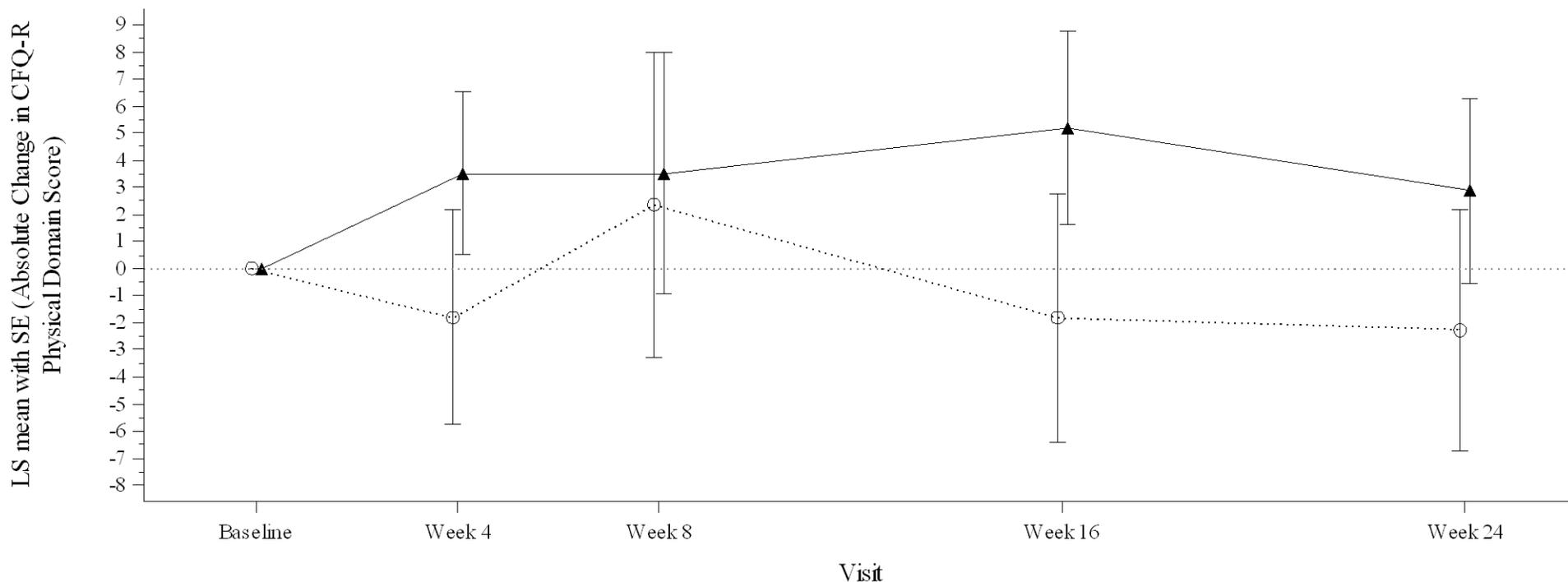
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



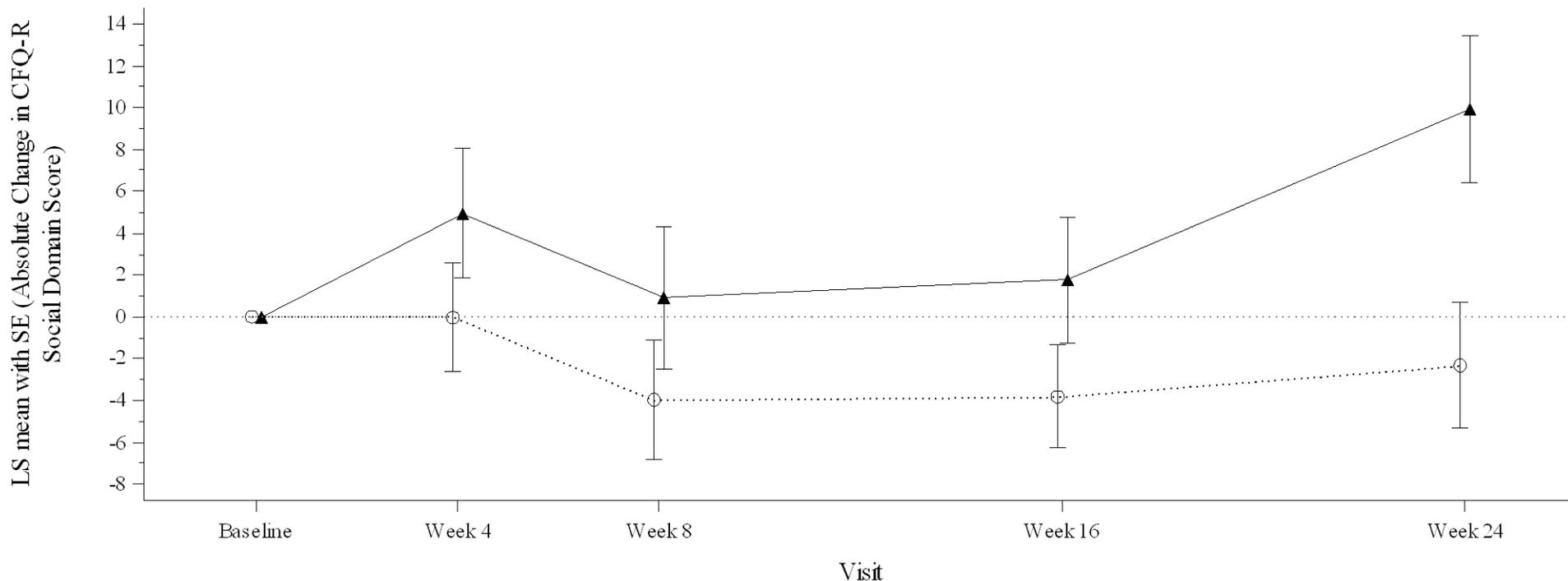
Number of patients at each visit:

Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



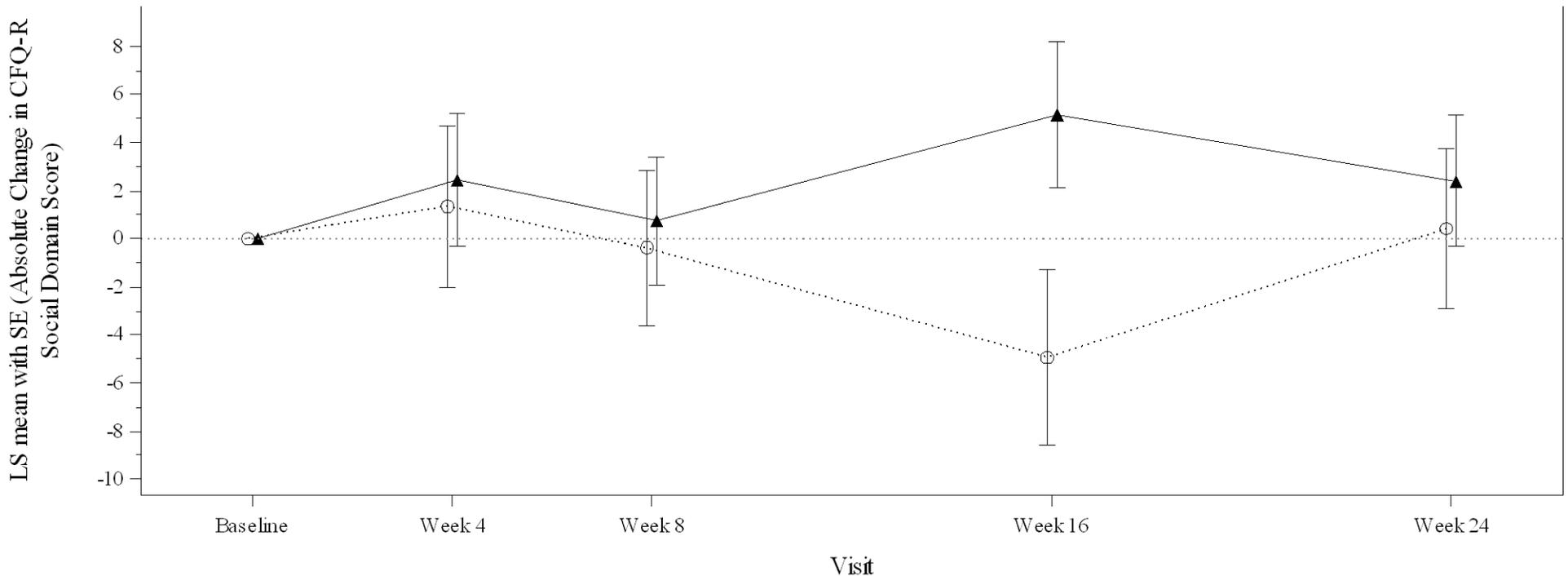
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



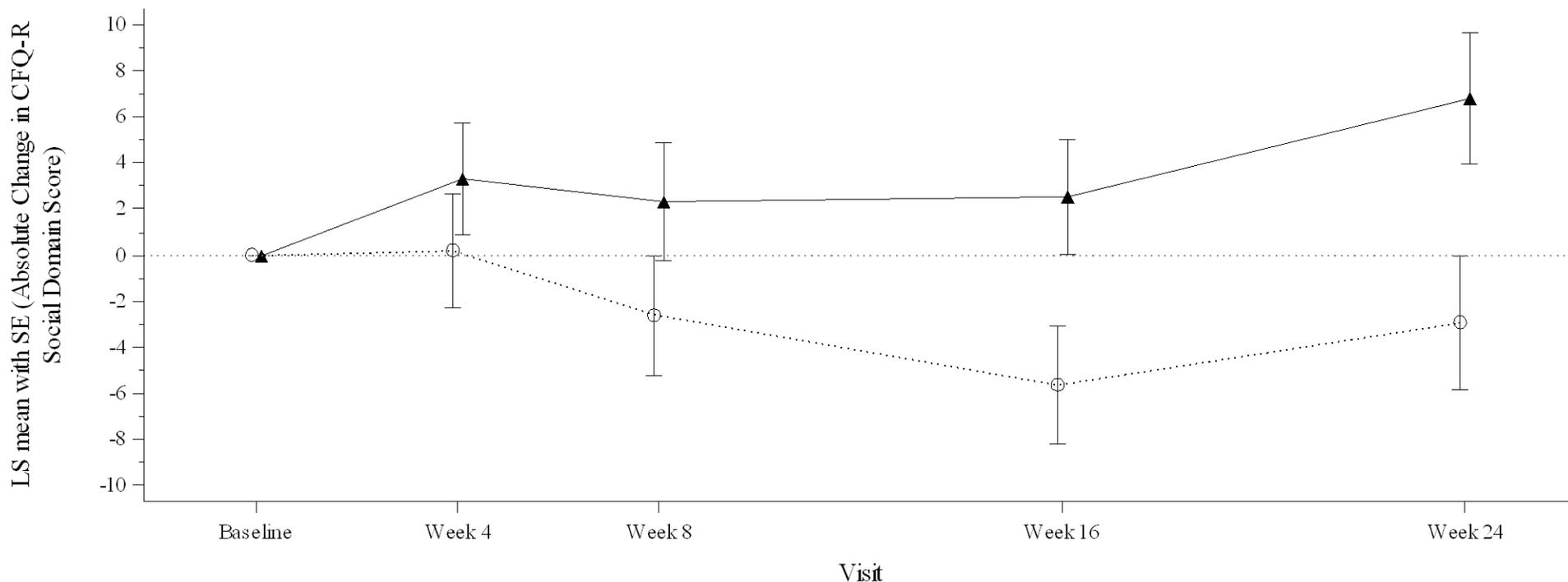
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Body weight at screening <30 kg



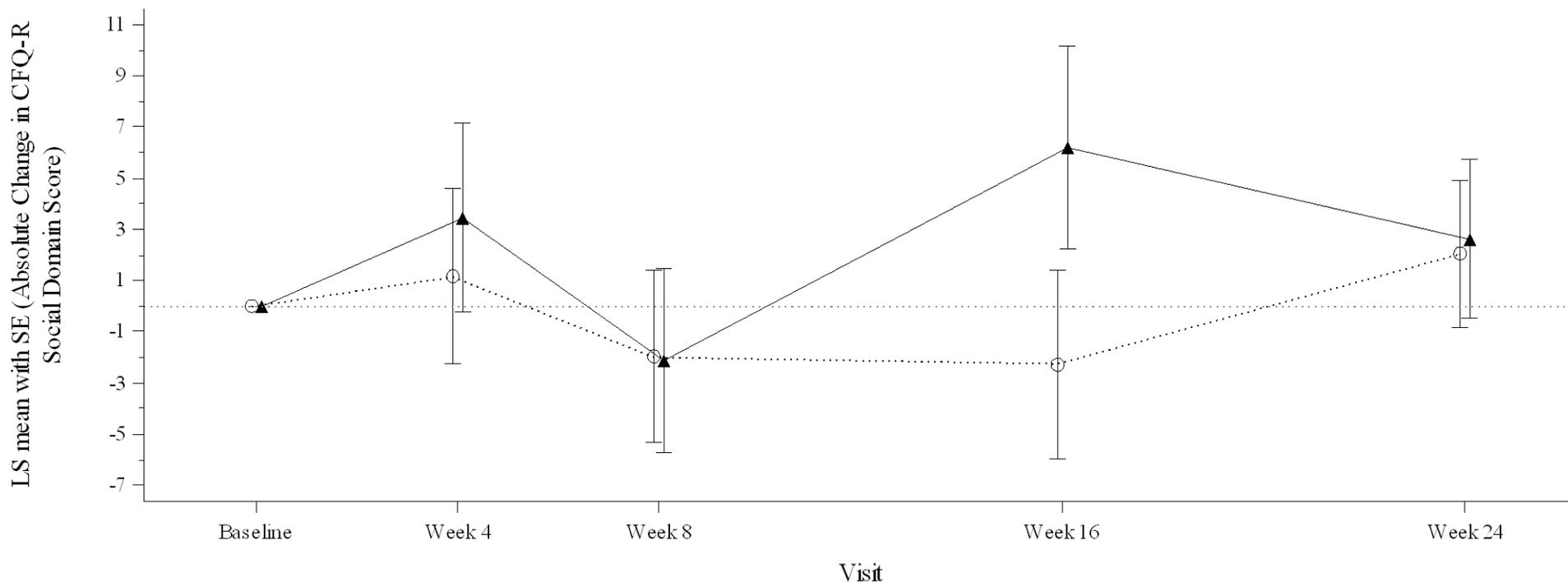
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Body weight at screening ≥ 30 kg



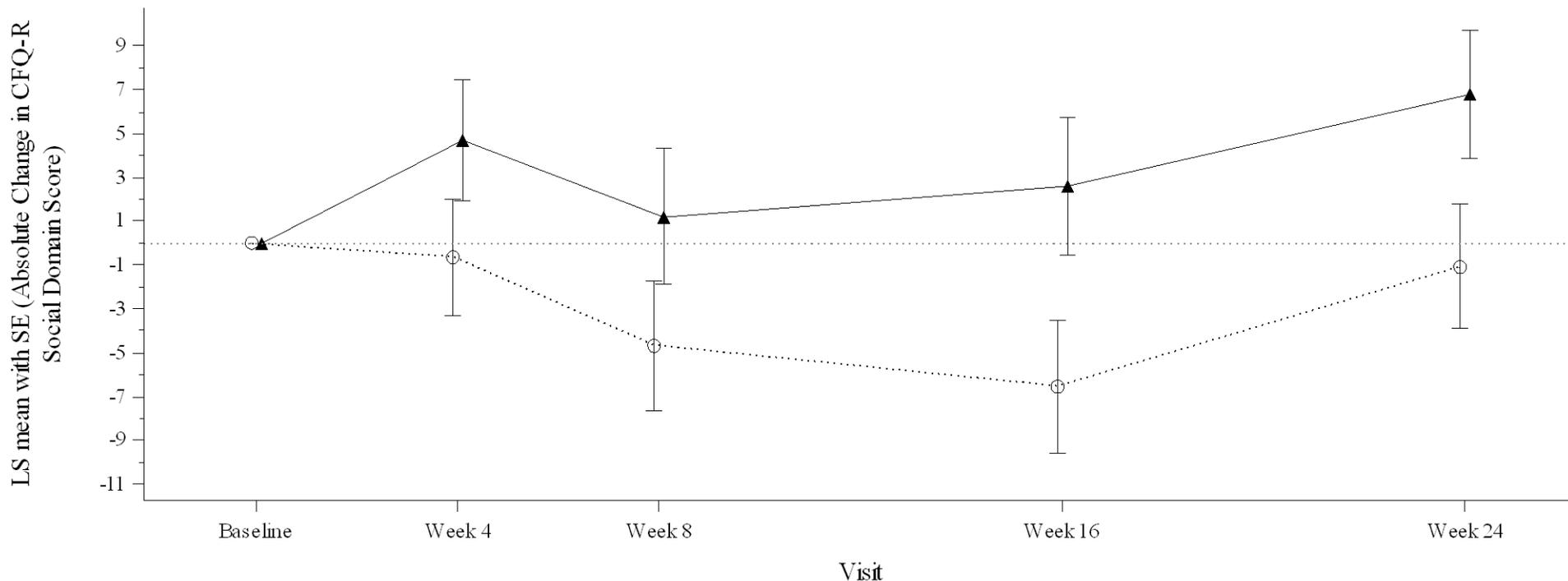
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 LCI_{2.5} at screening <10



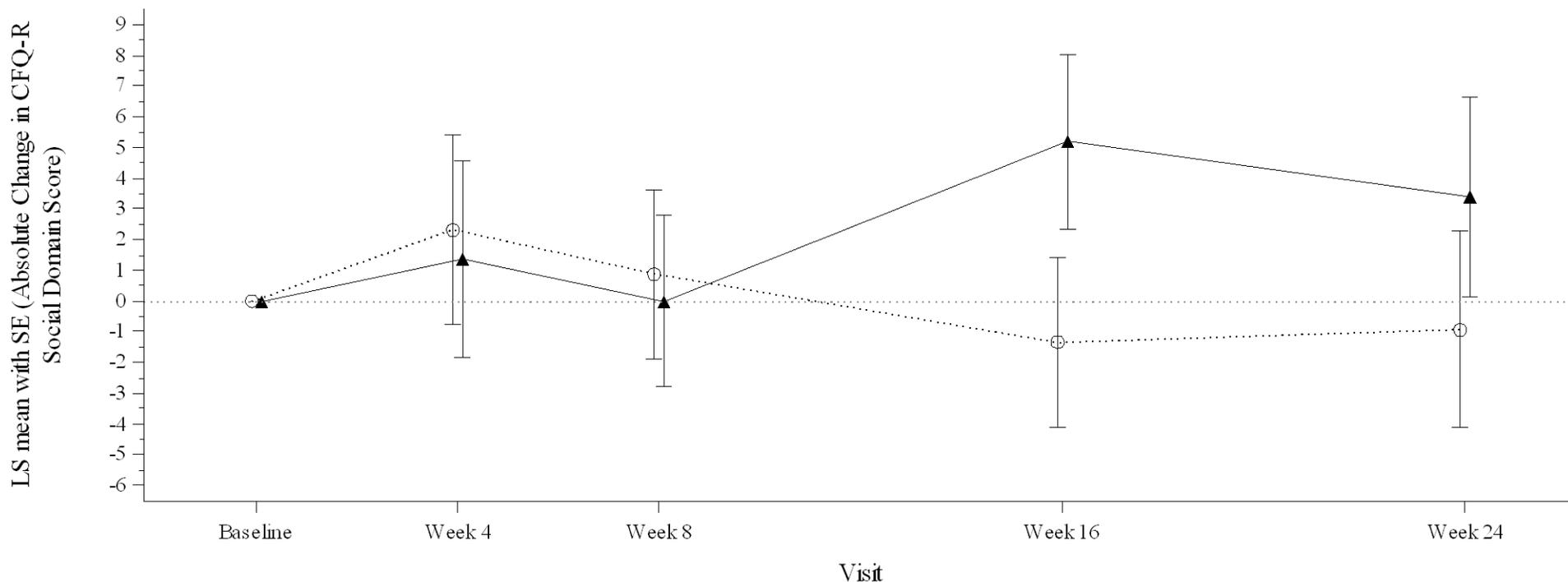
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 LCI_{2.5} at screening ≥10



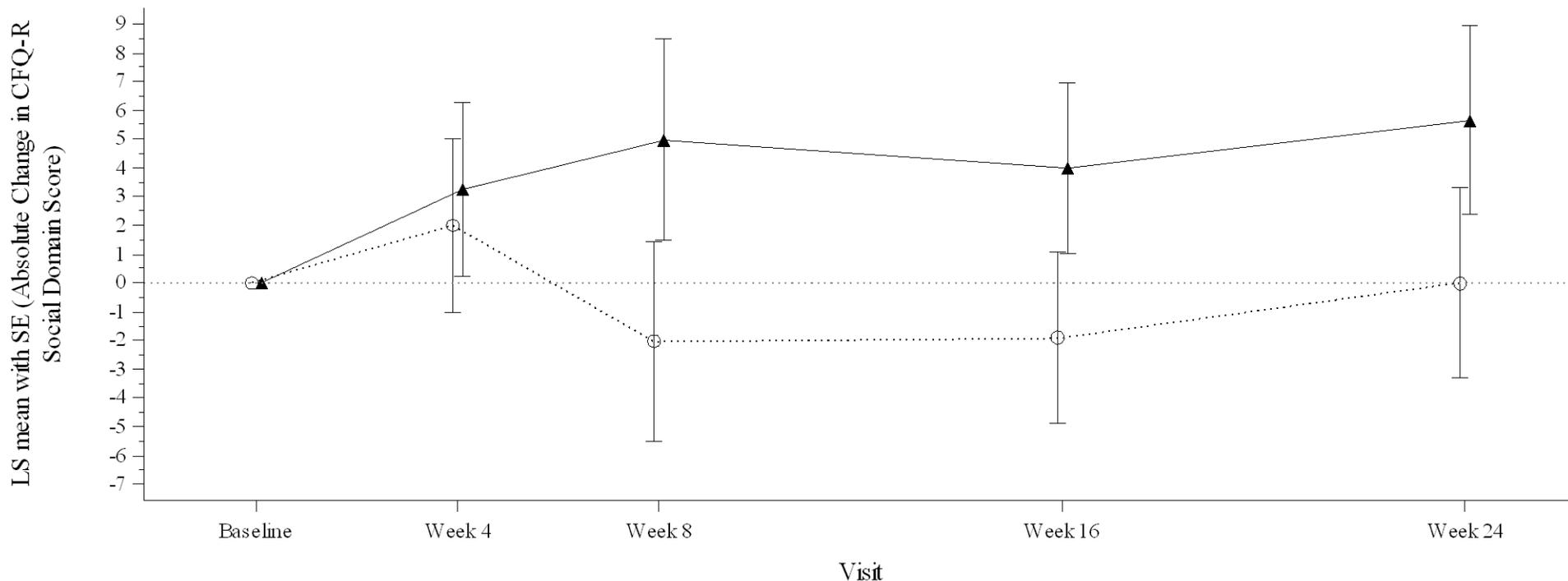
Number of patients at each visit:

Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Male



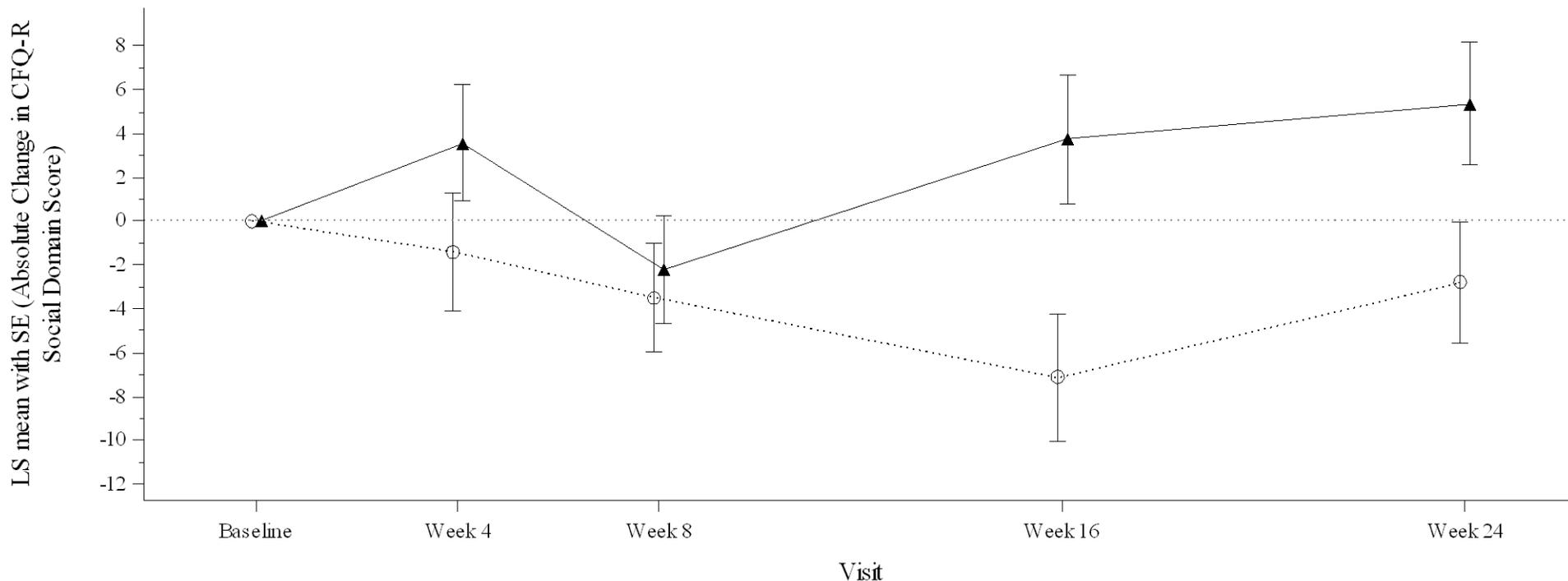
Number of patients at each visit:

Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex = Female



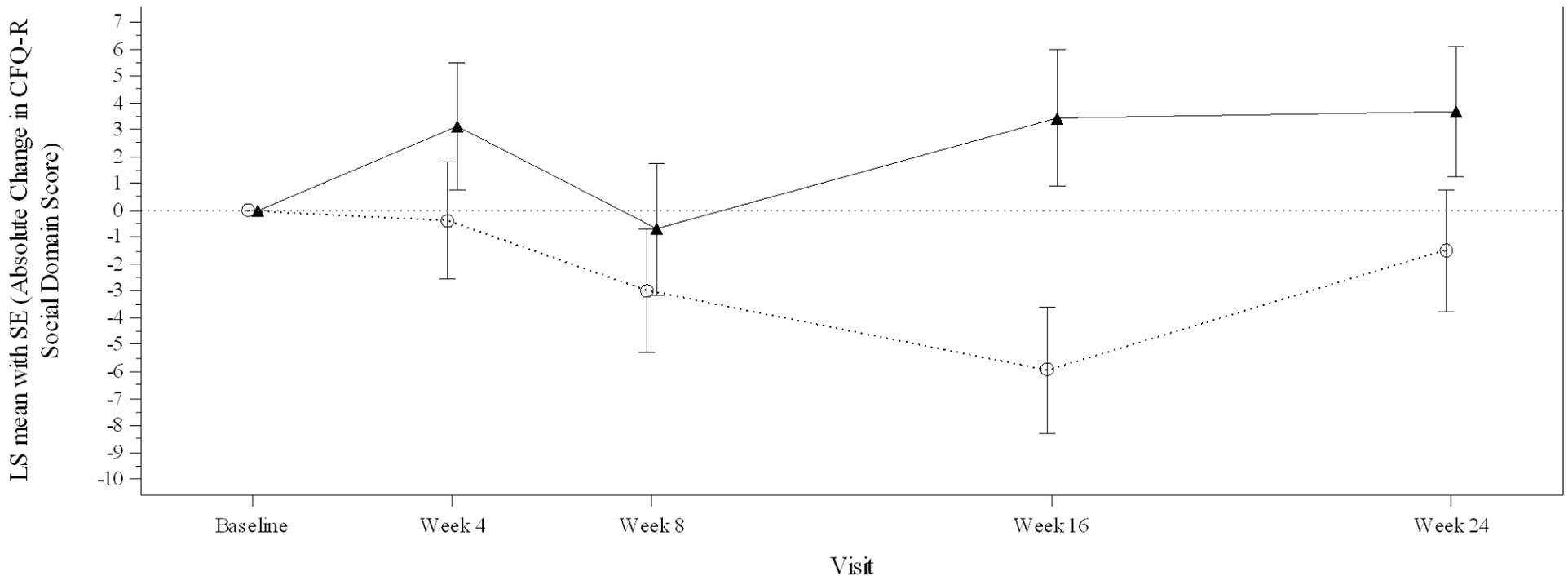
Number of patients at each visit:

Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Region = Europe



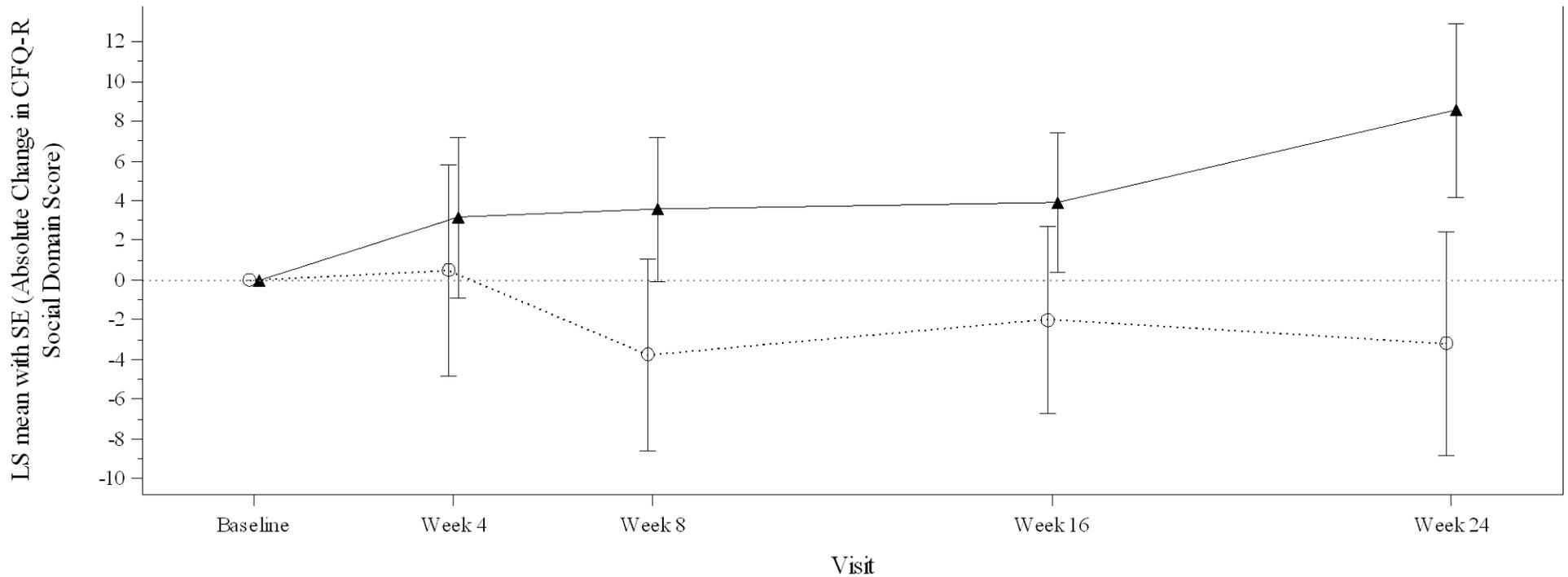
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



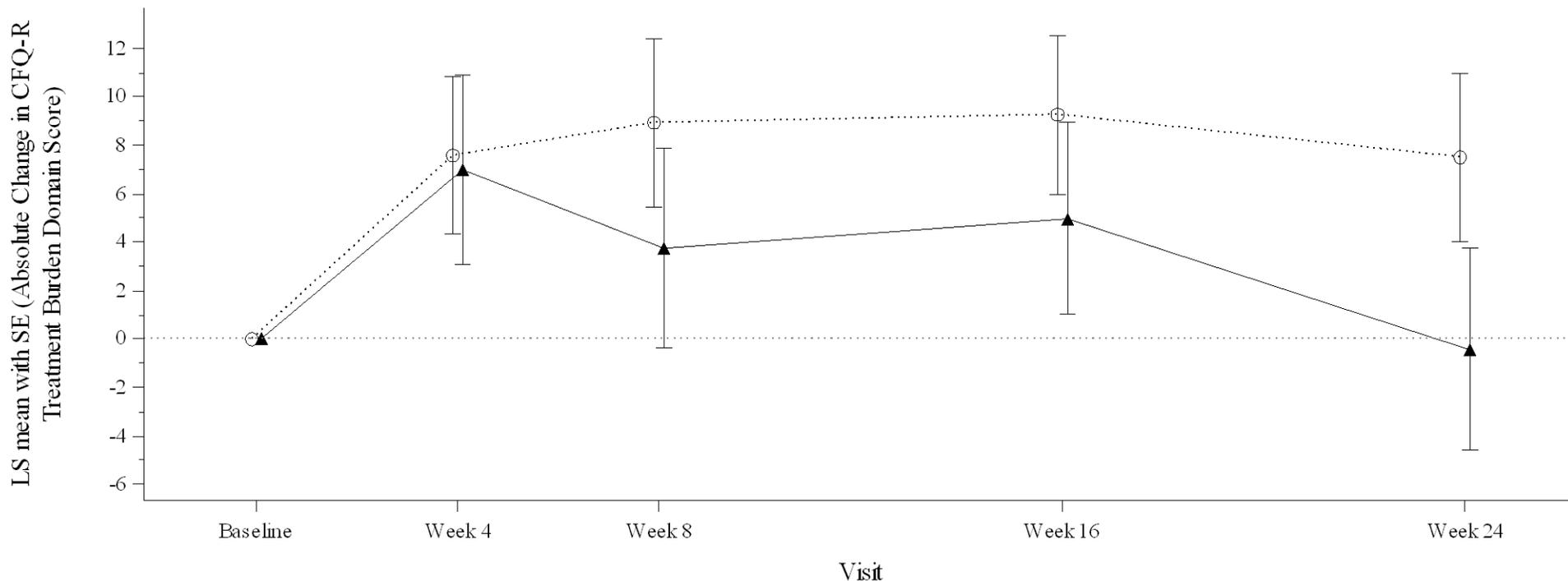
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



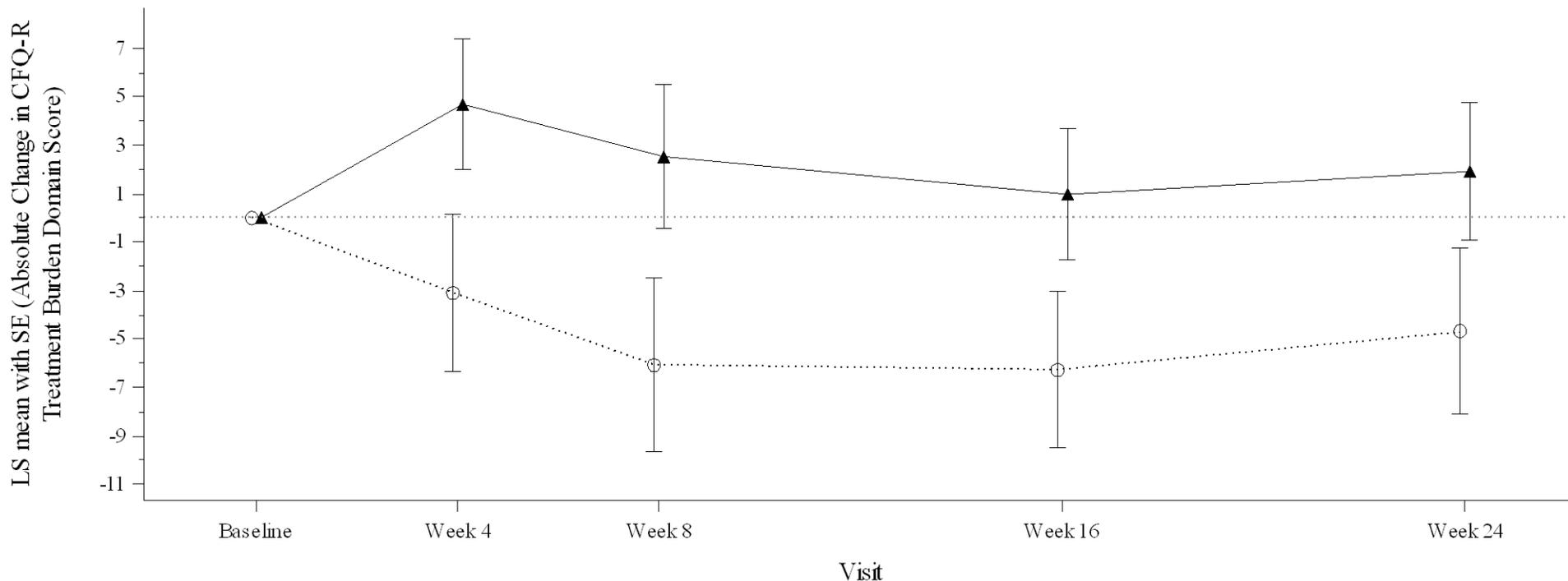
Number of patients at each visit:

Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



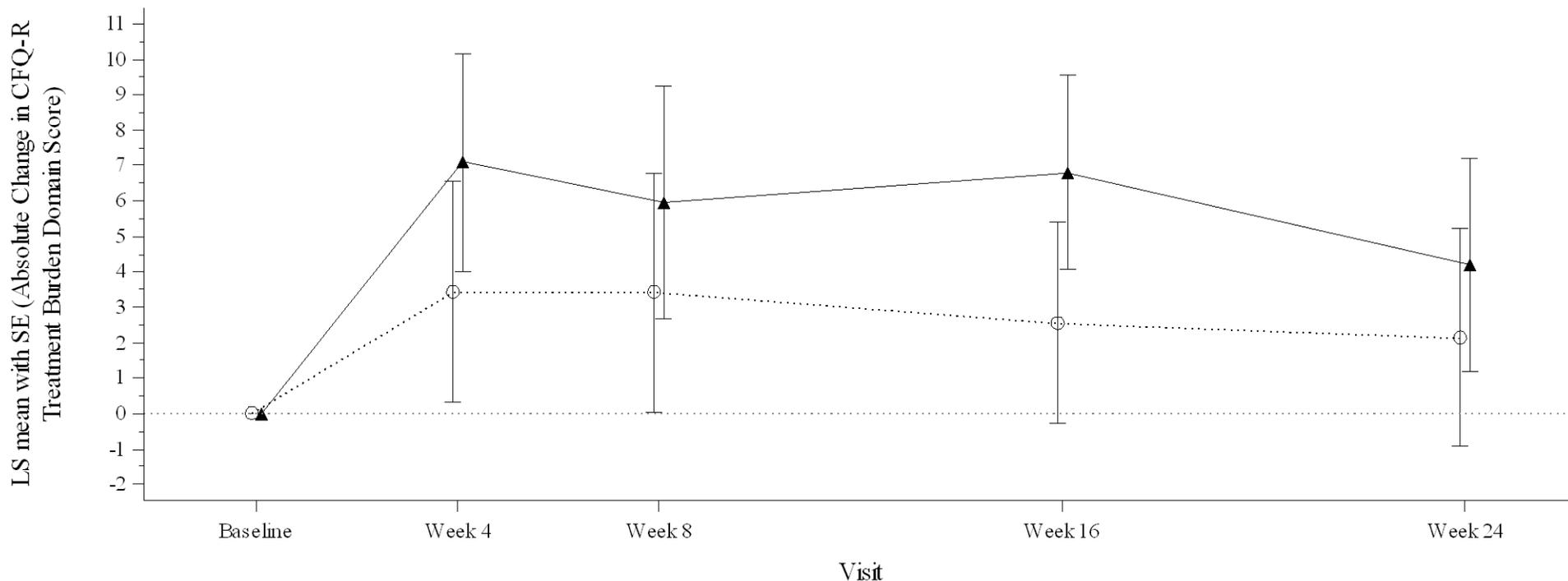
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Body weight at screening <30 kg



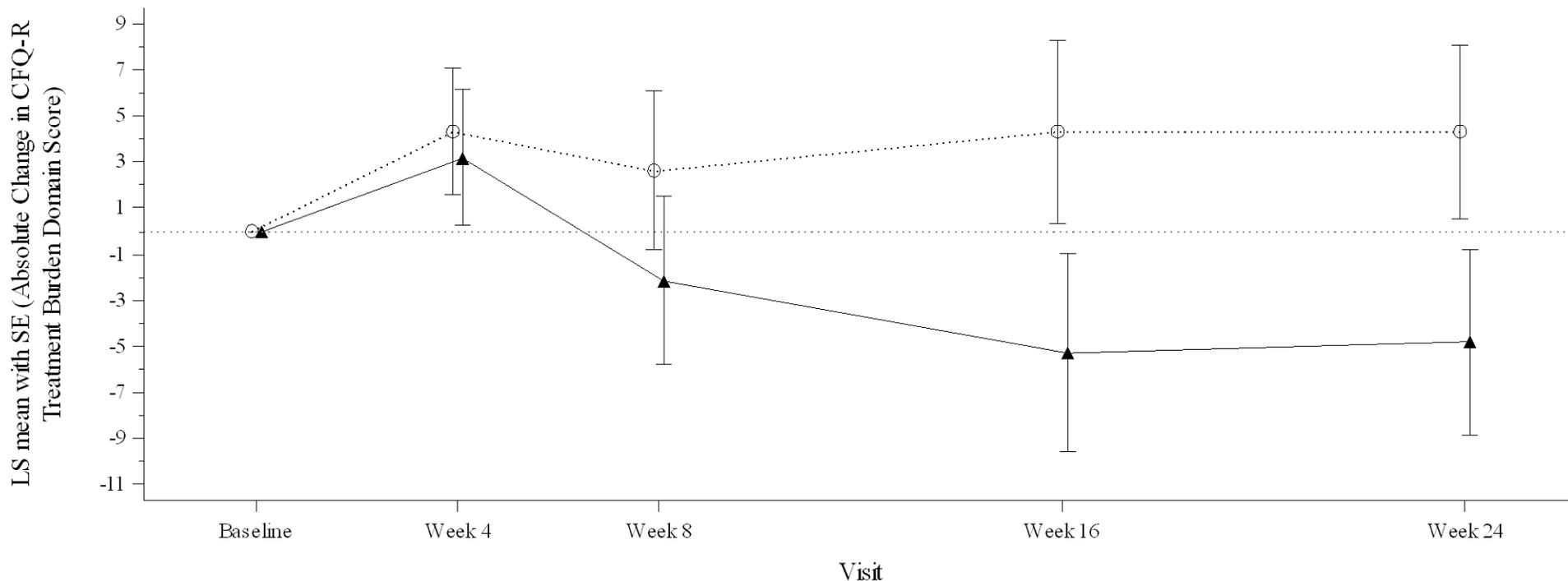
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Body weight at screening ≥ 30 kg



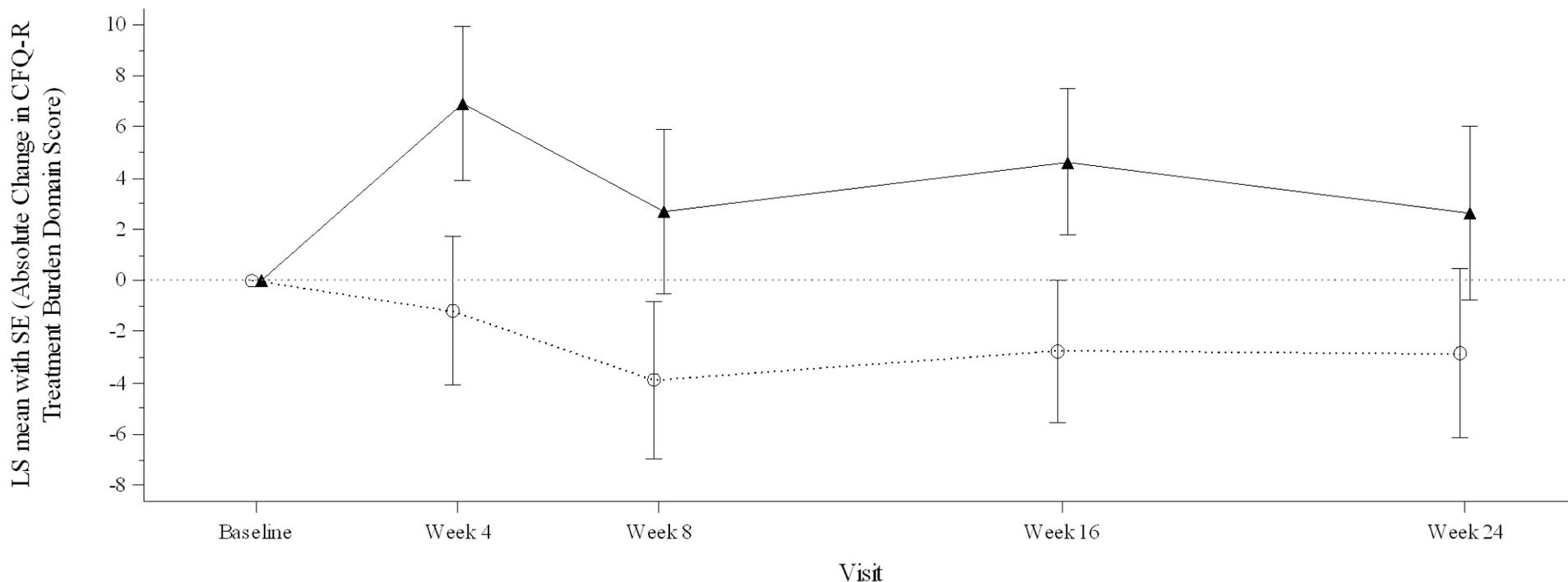
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening <10



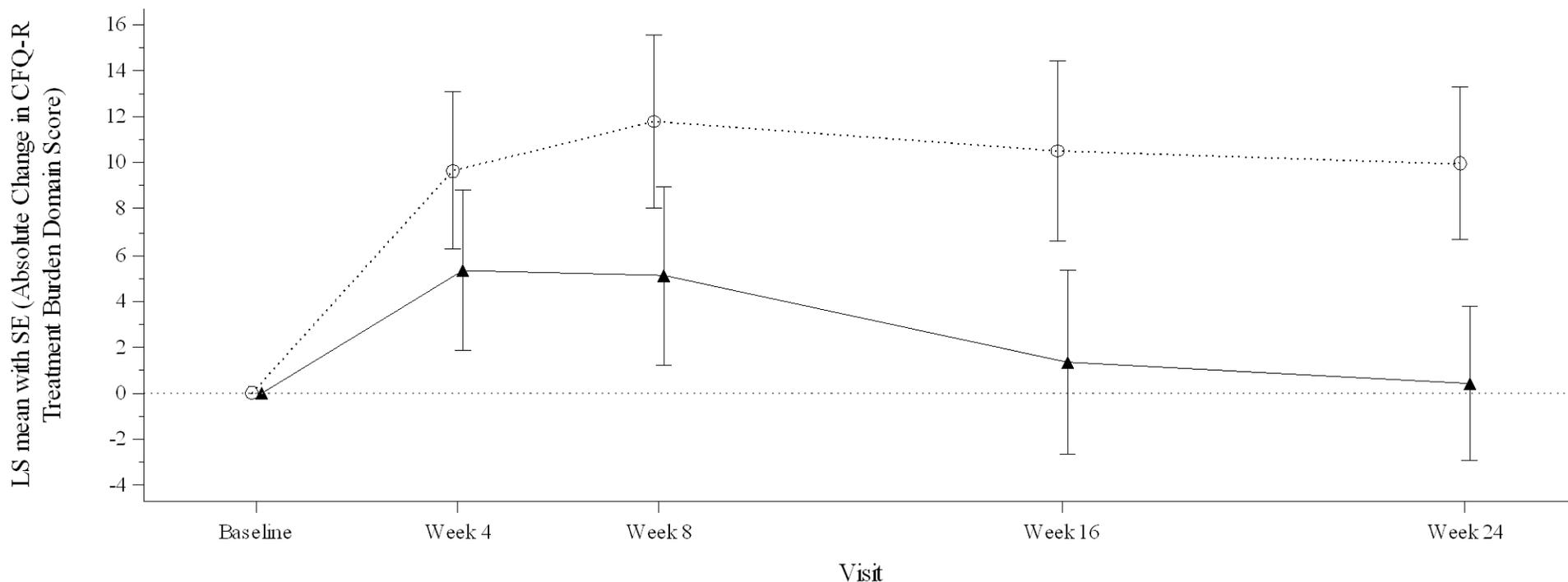
Number of patients at each visit:

Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 LCI_{2.5} at screening ≥10



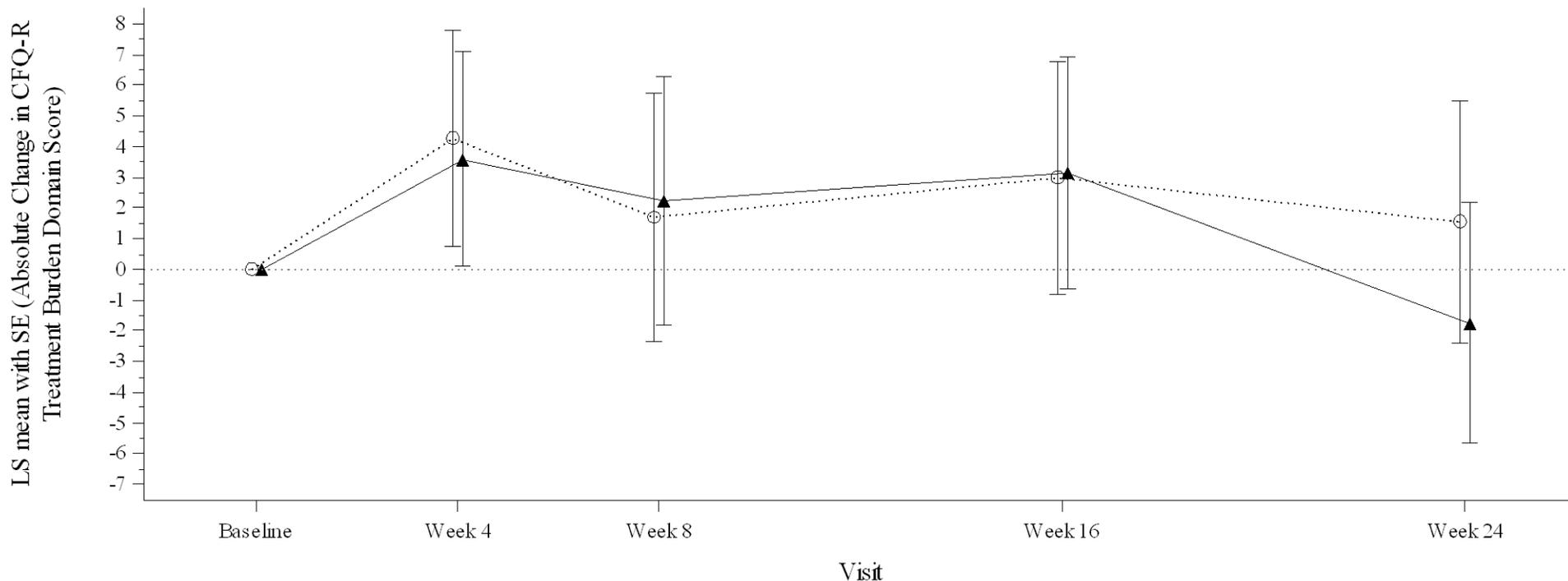
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Male



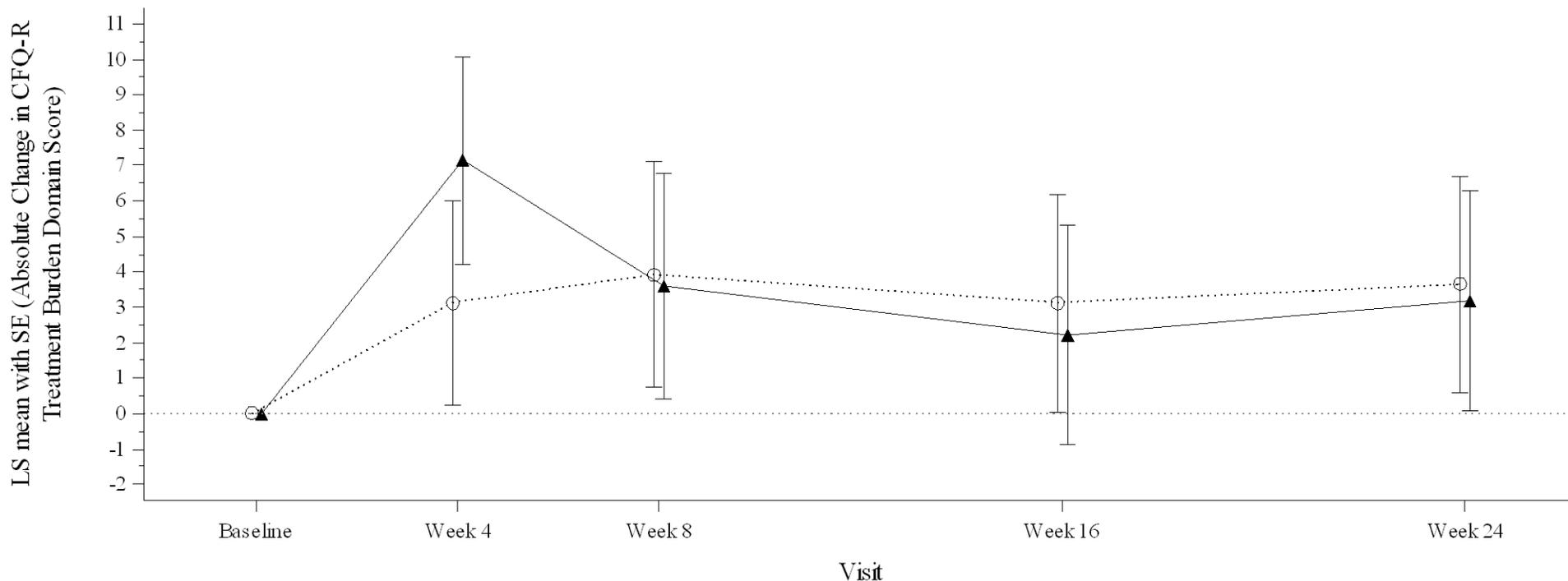
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Sex = Female



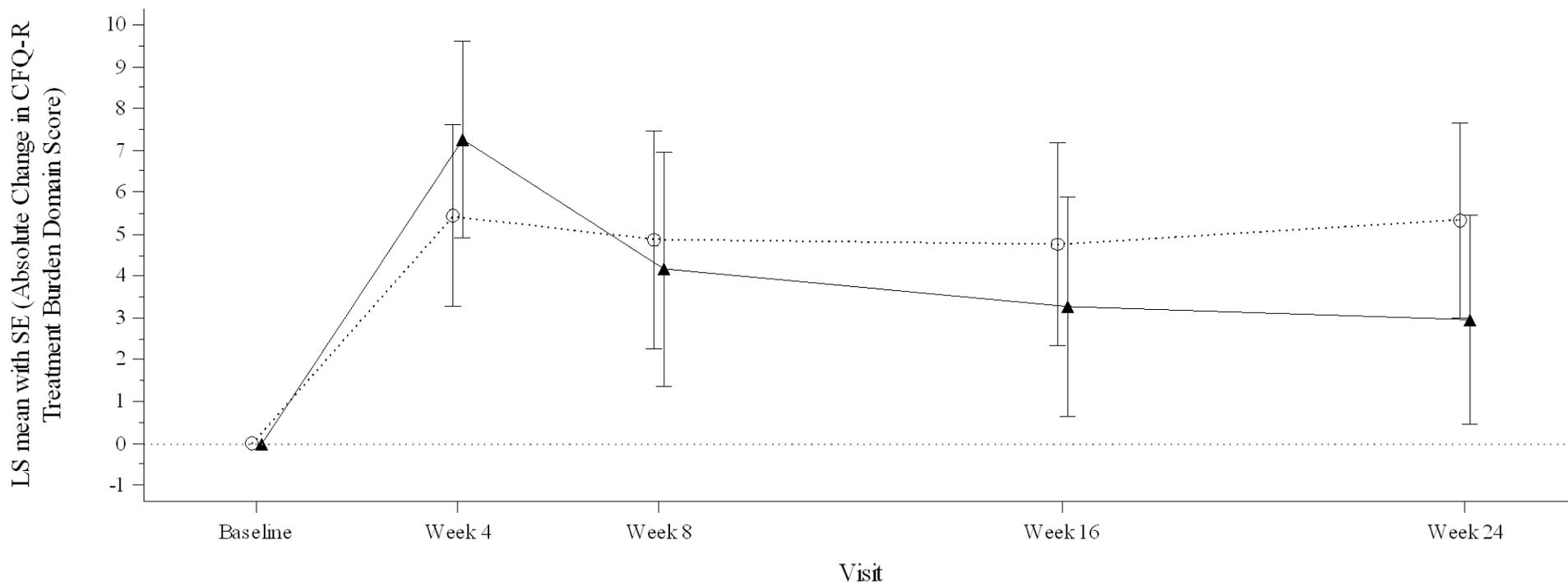
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Europe



Number of patients at each visit:

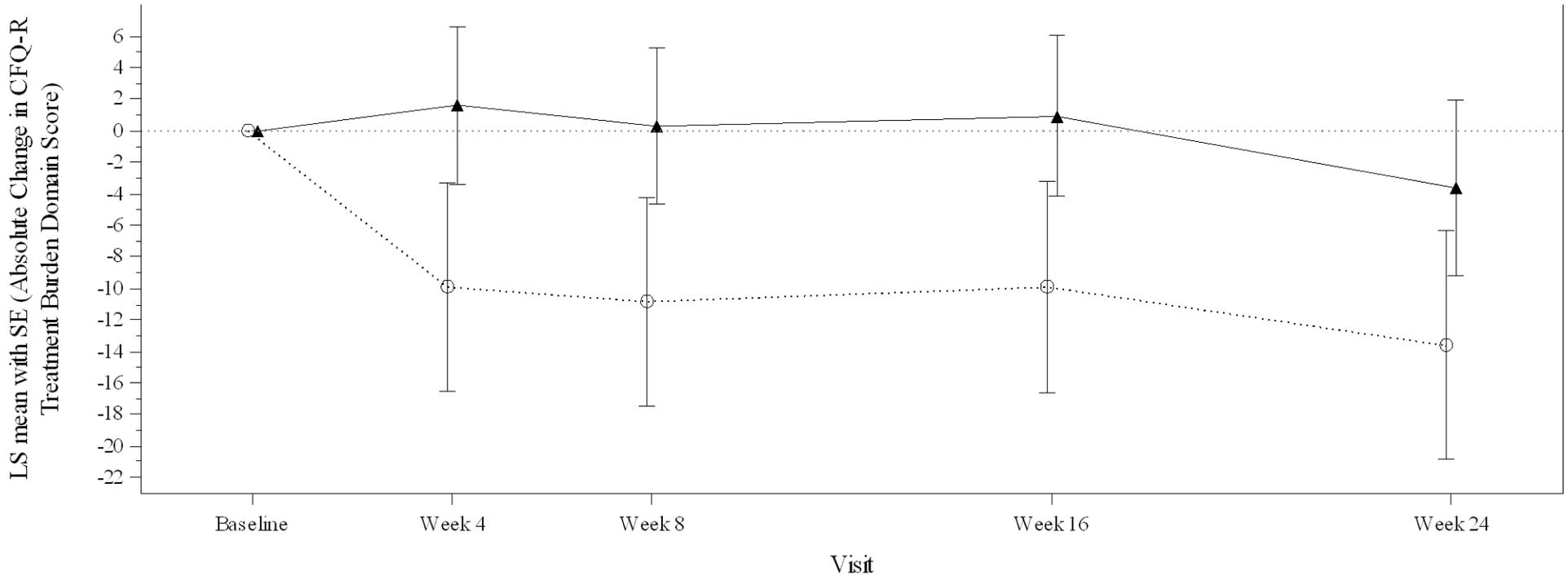
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.8.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



Number of patients at each visit:

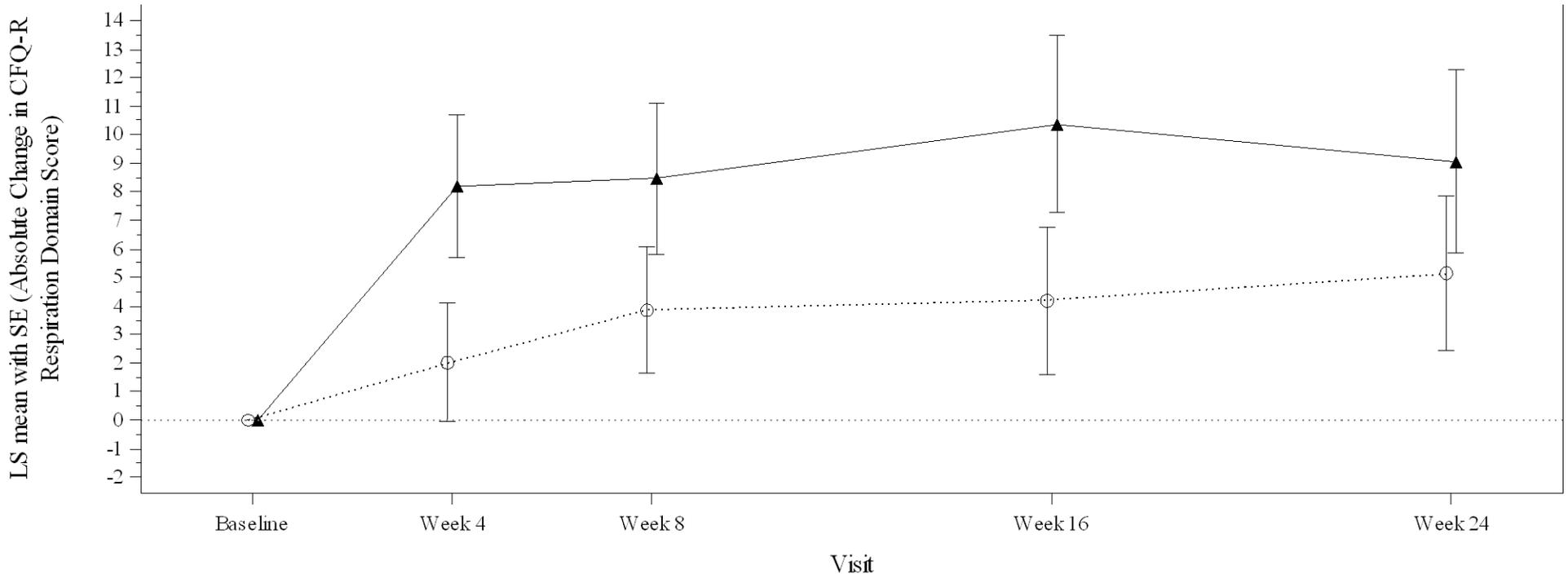
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



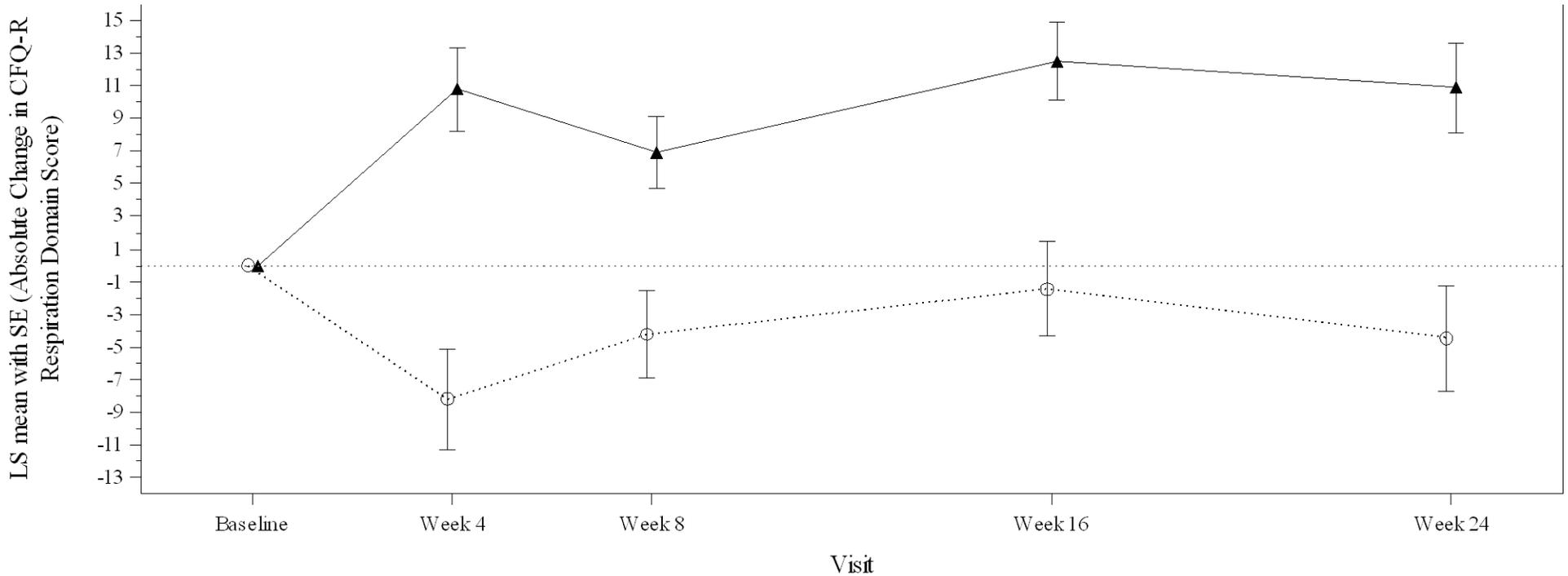
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



Number of patients at each visit:

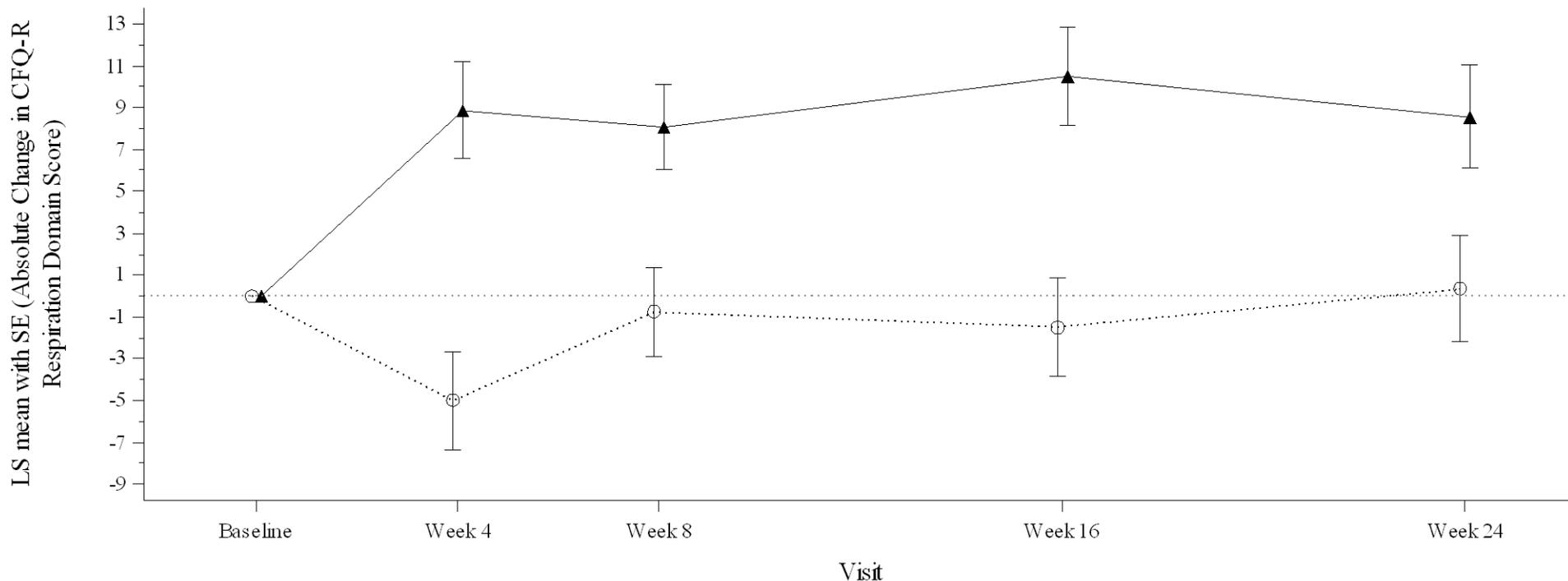
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body weight at screening <30 kg



Number of patients at each visit:

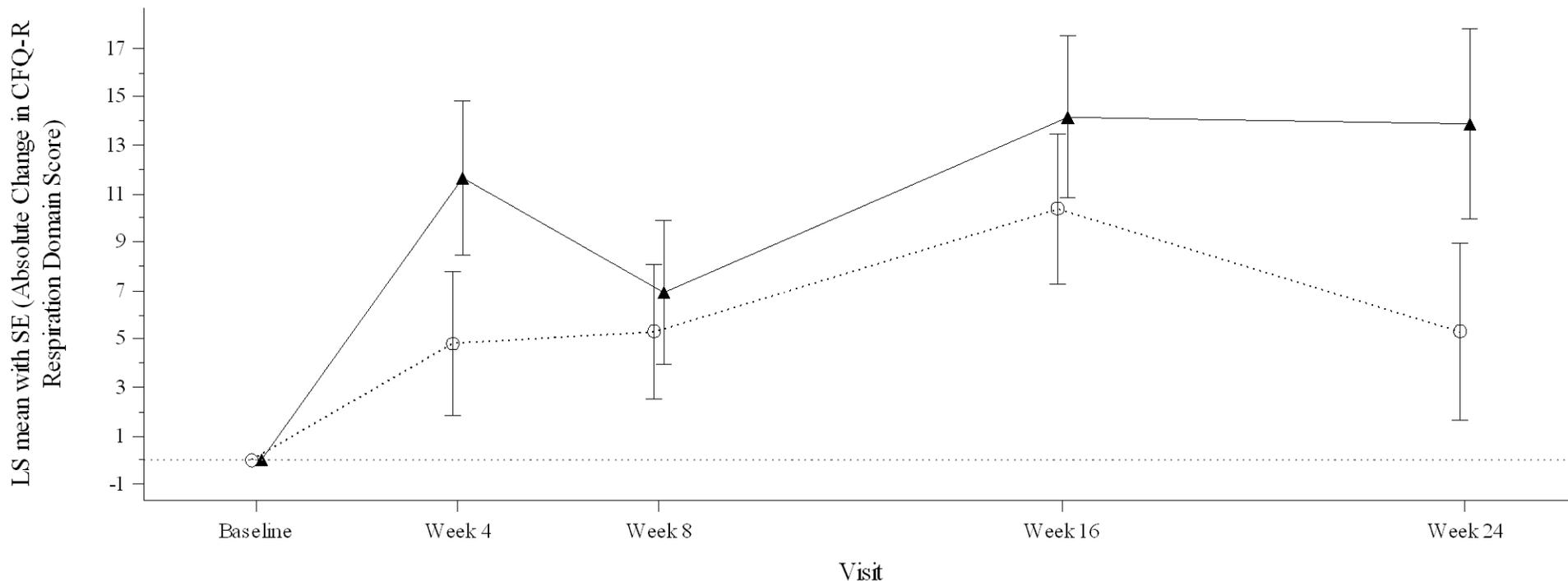
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body weight at screening ≥ 30 kg



Number of patients at each visit:

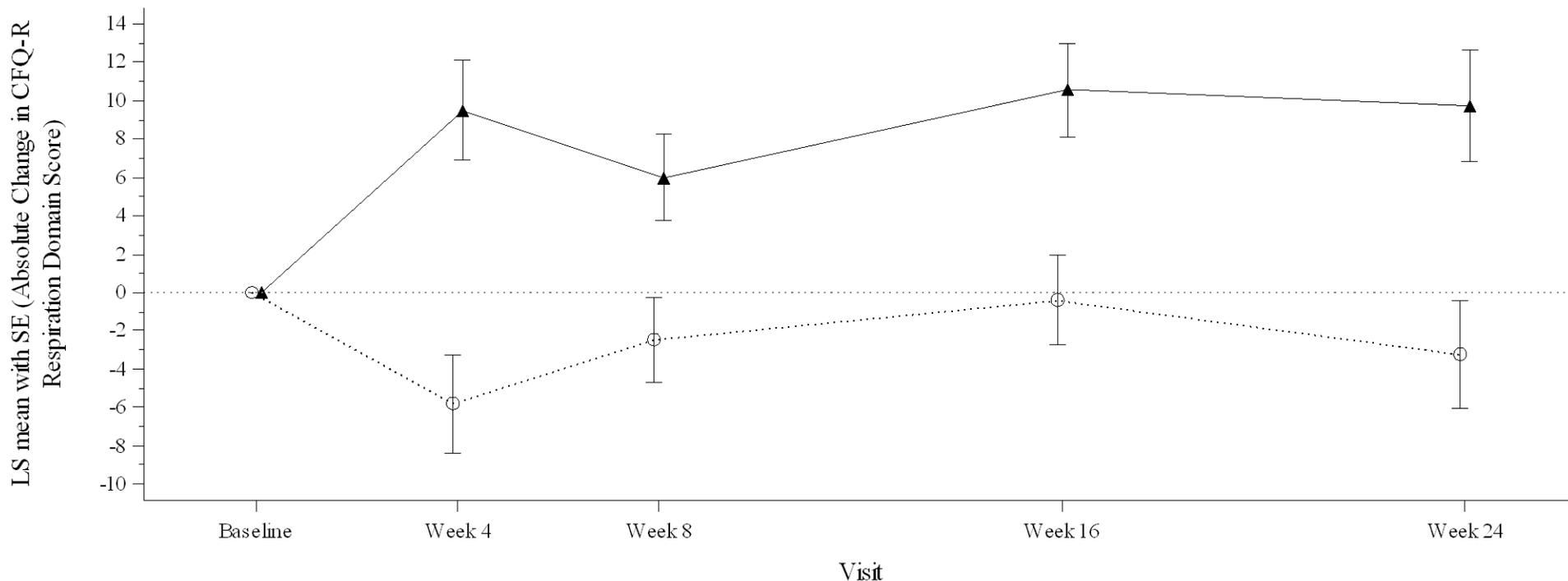
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening <10



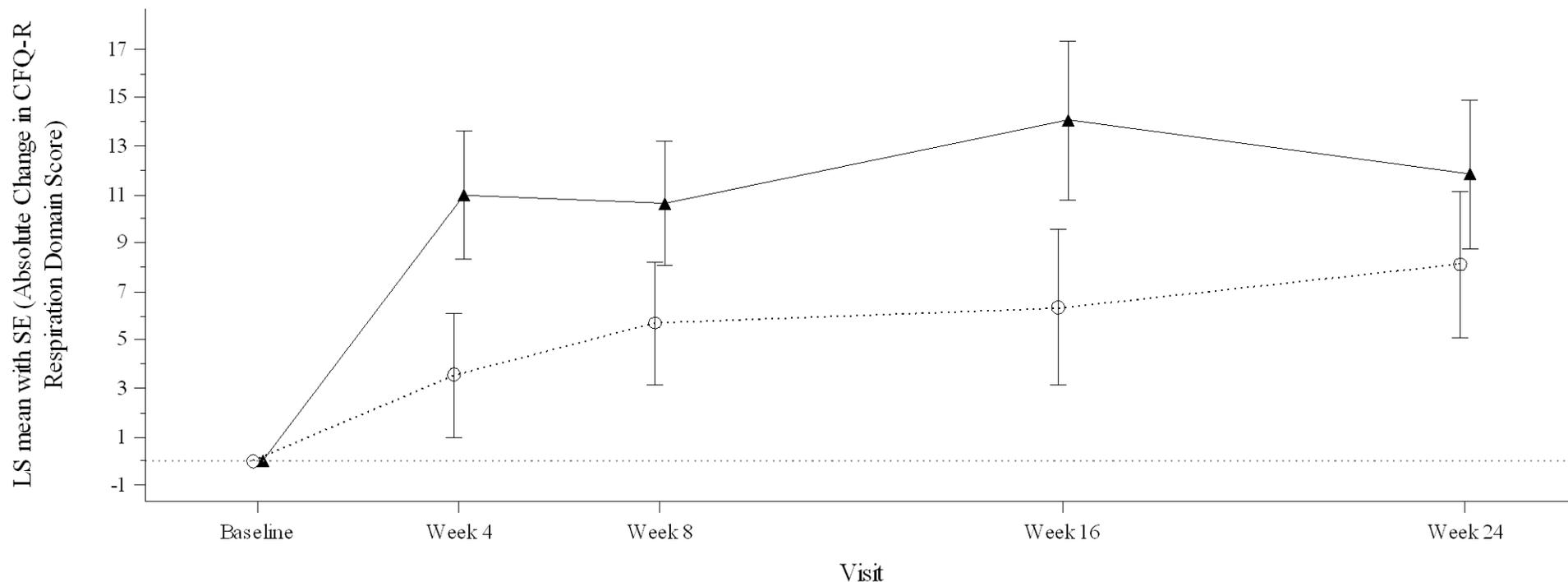
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 LCI_{2.5} at screening ≥10



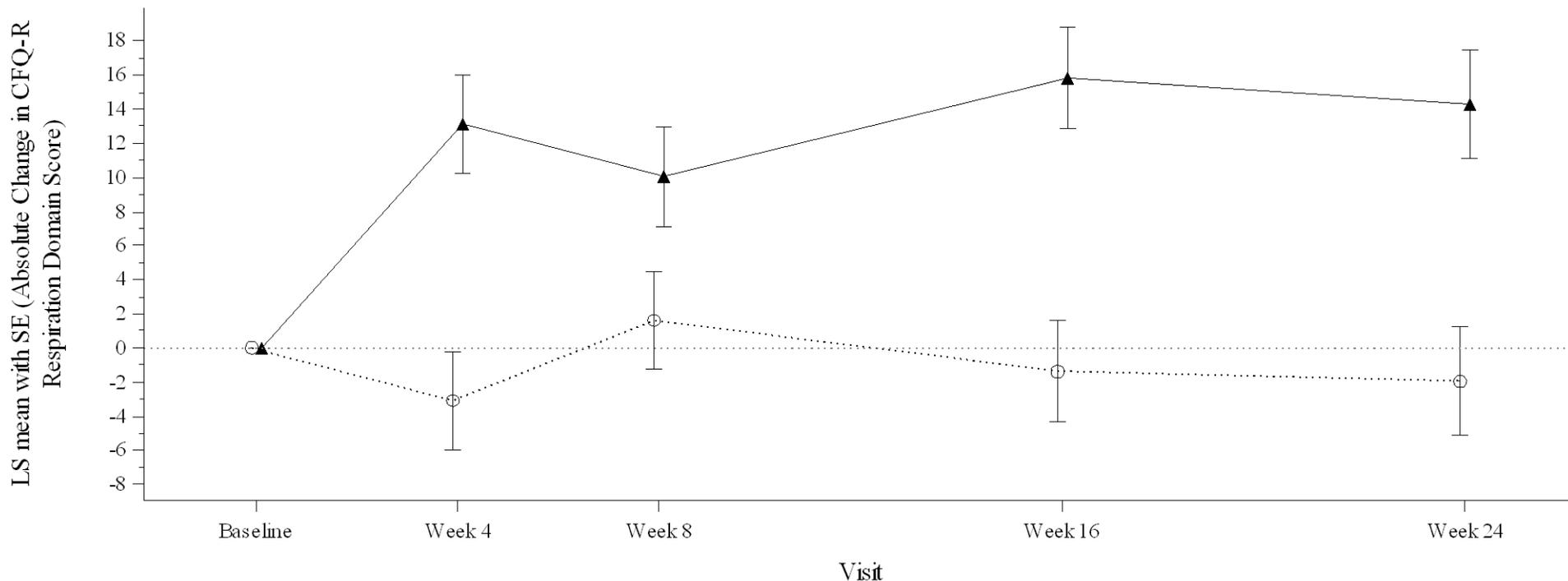
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Male



Number of patients at each visit:

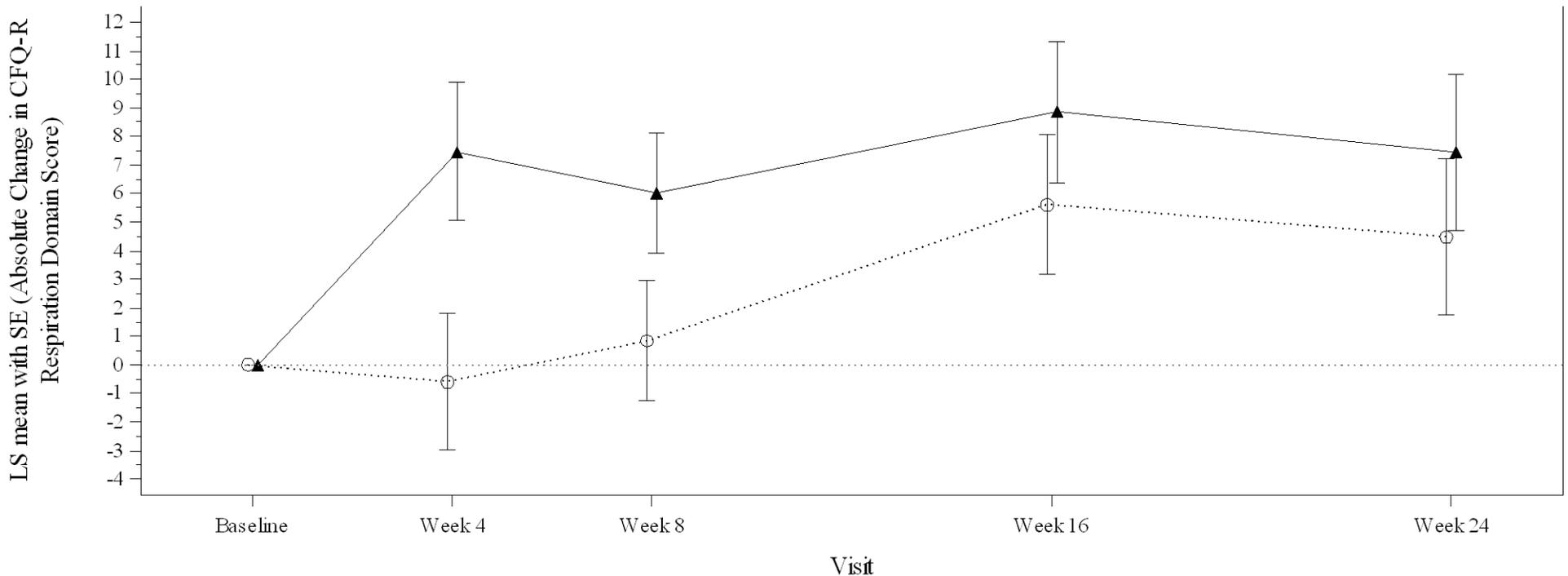
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex = Female



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

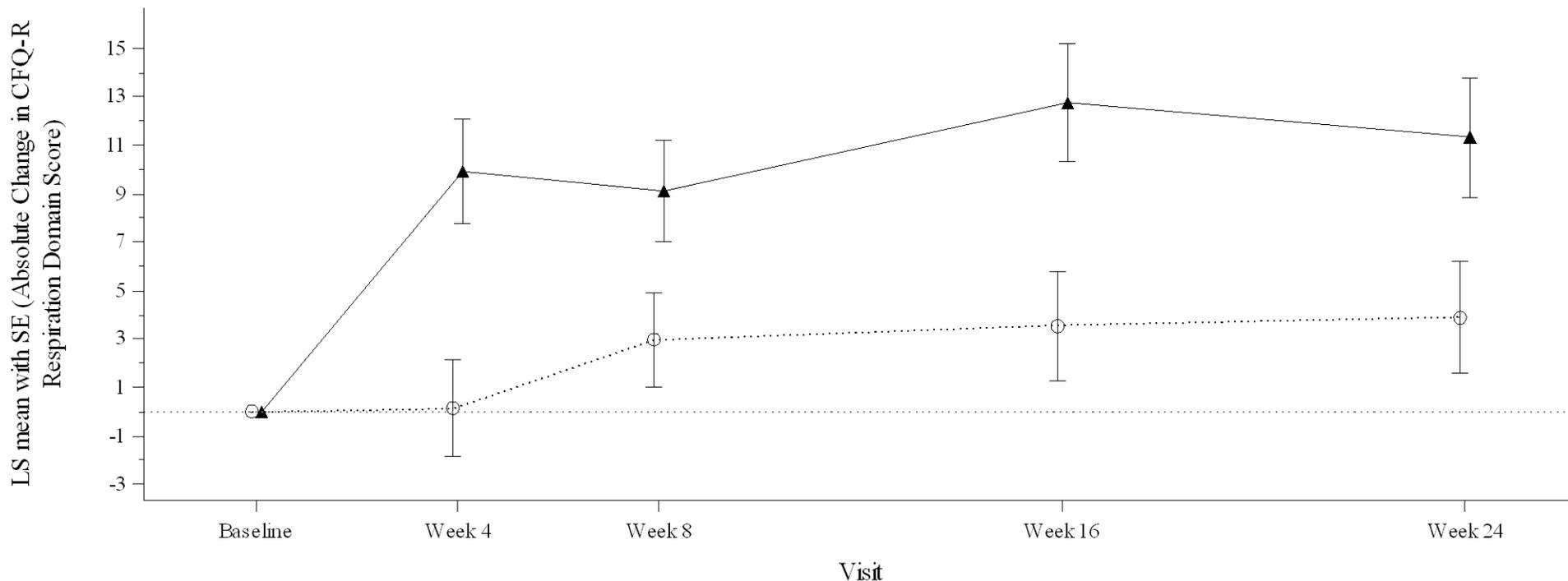
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Respiration

Region = Europe



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

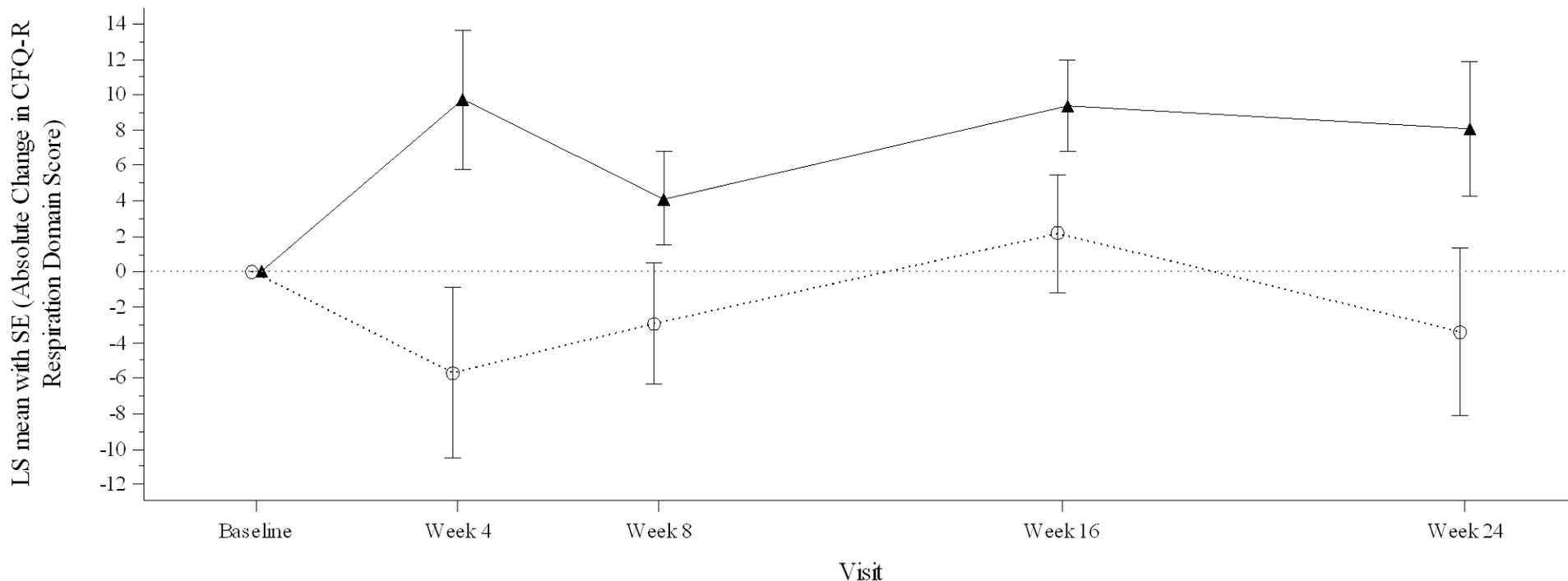
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Respiration

Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



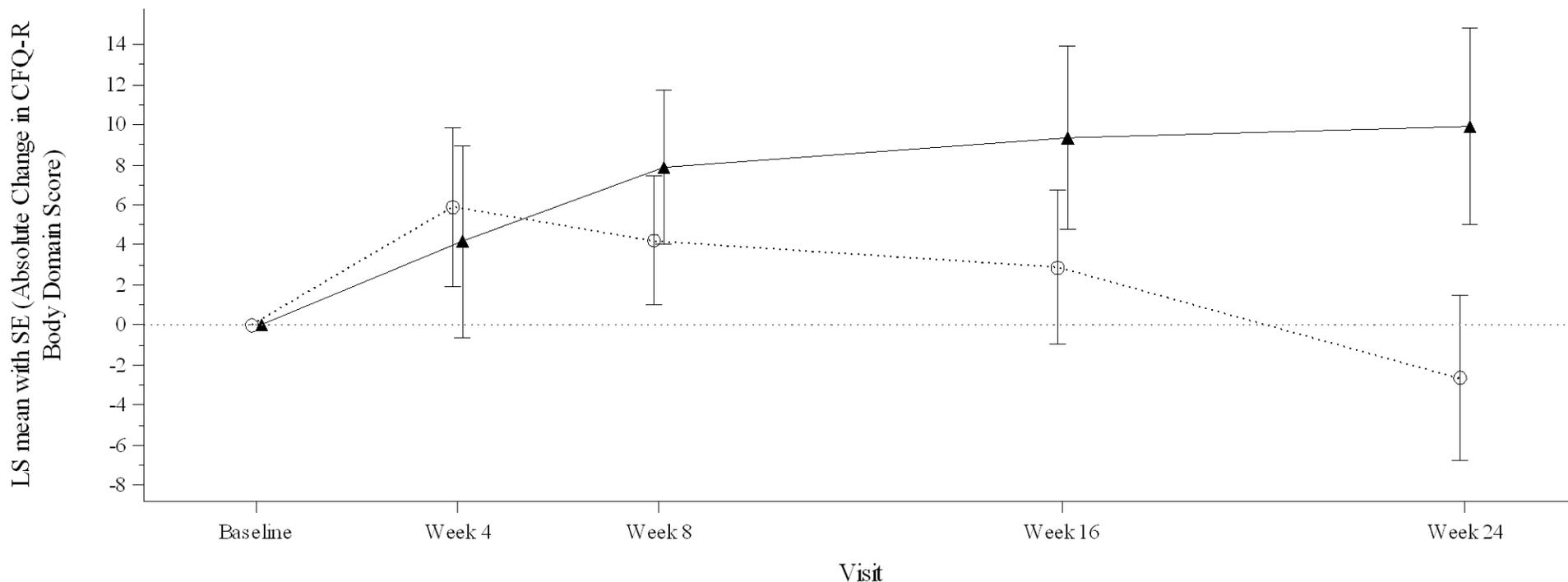
Number of patients at each visit:

Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



Number of patients at each visit:

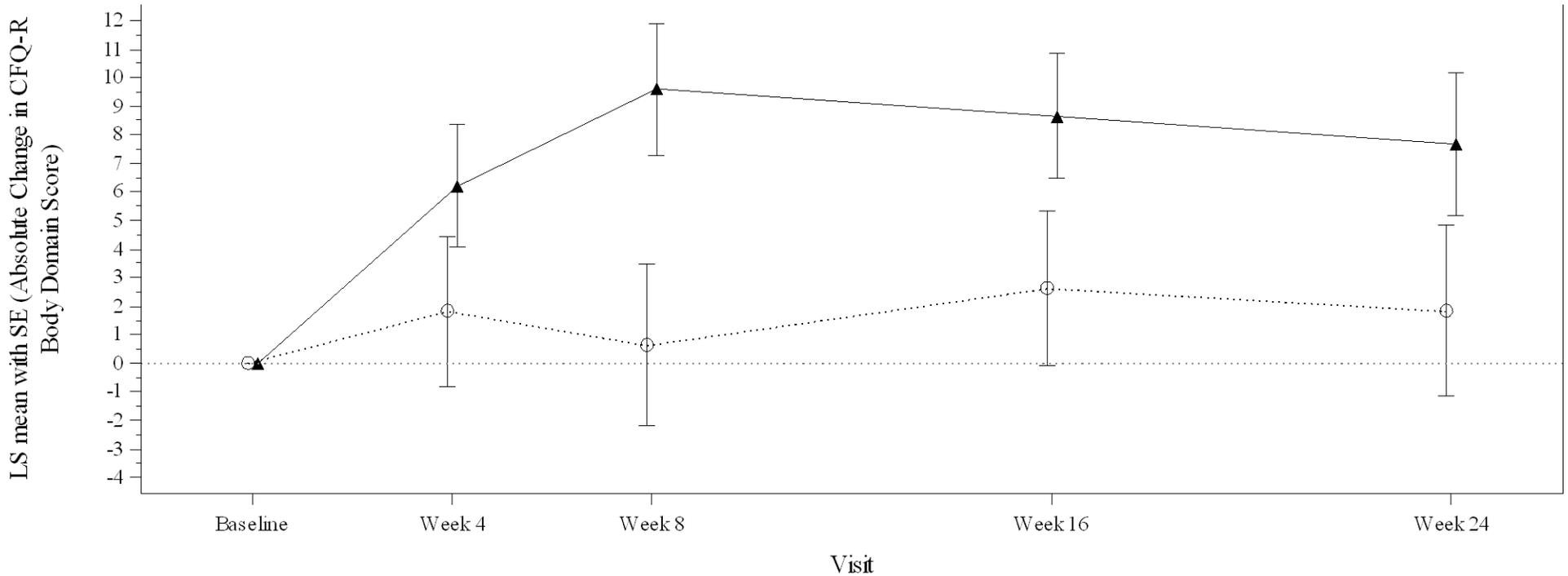
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

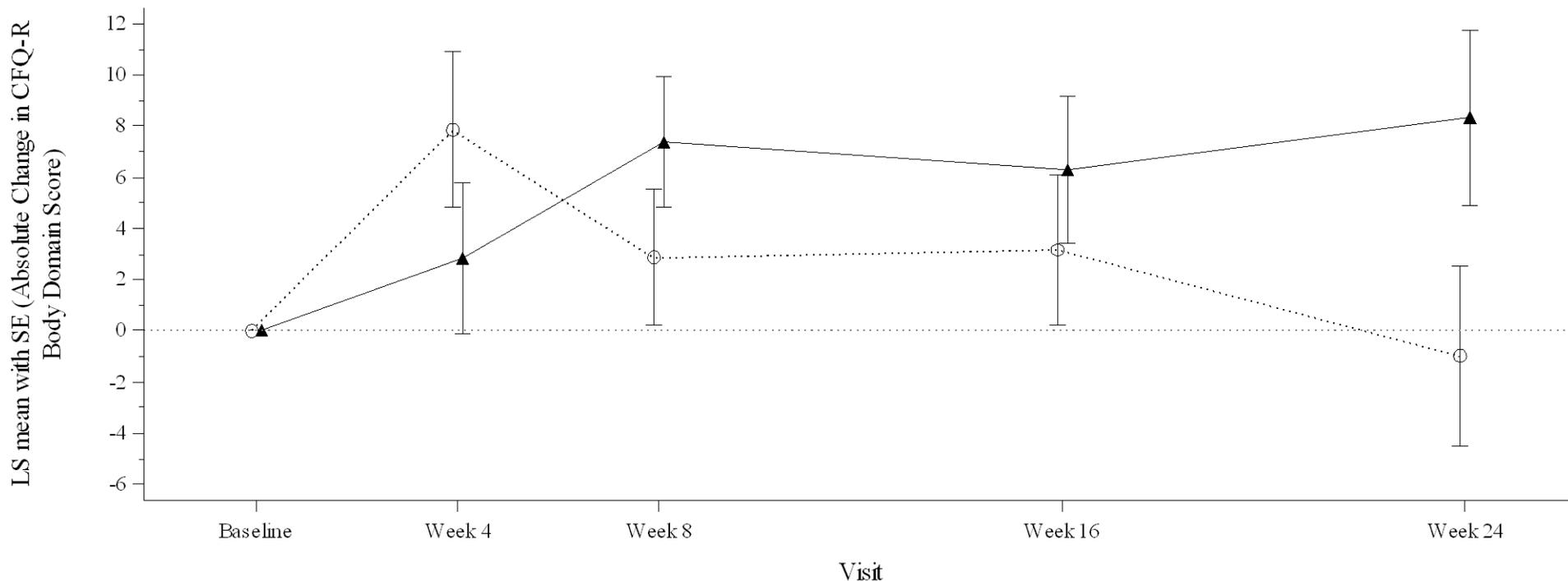
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Body

Body weight at screening <30 kg



Number of patients at each visit:

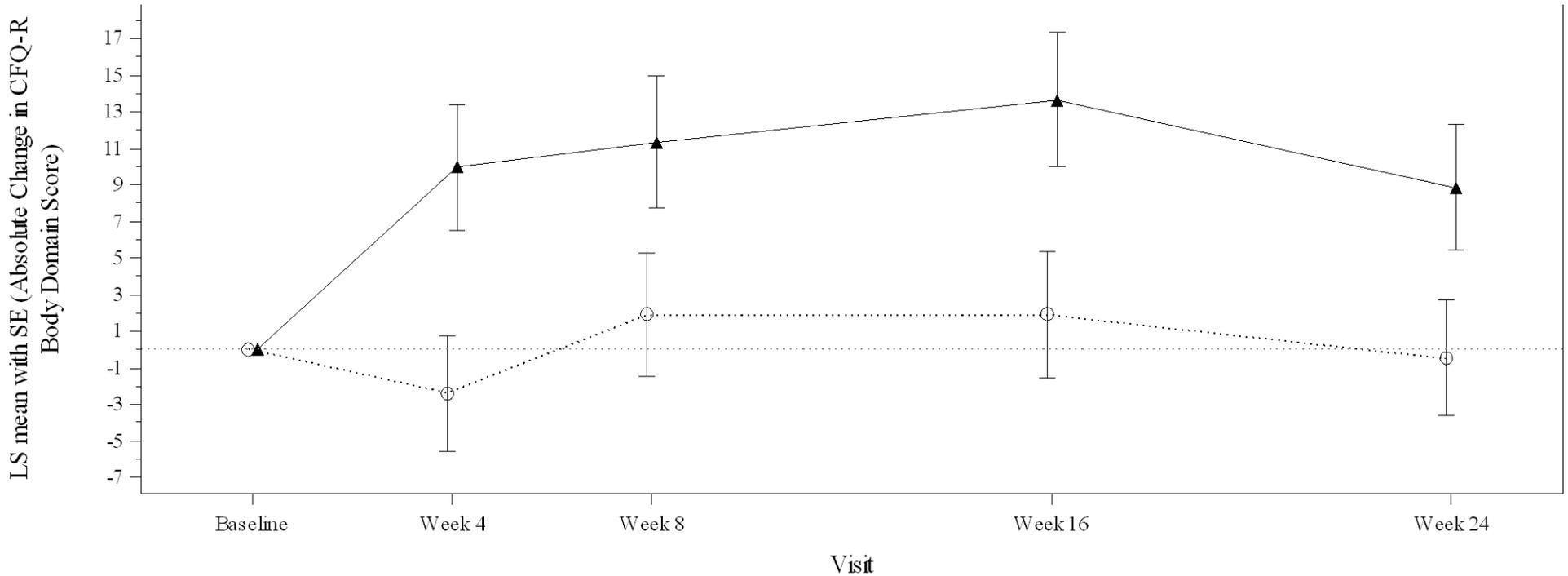
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body weight at screening ≥ 30 kg



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

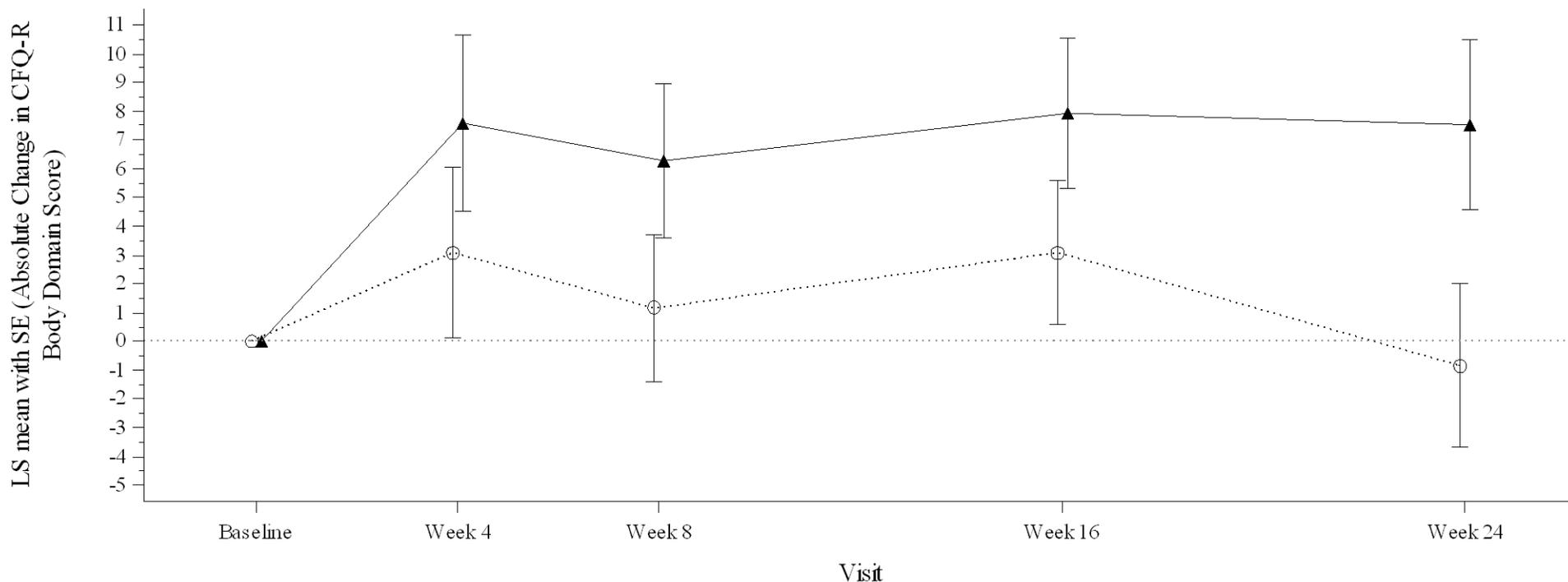
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Body

LCI_{2.5} at screening <10



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

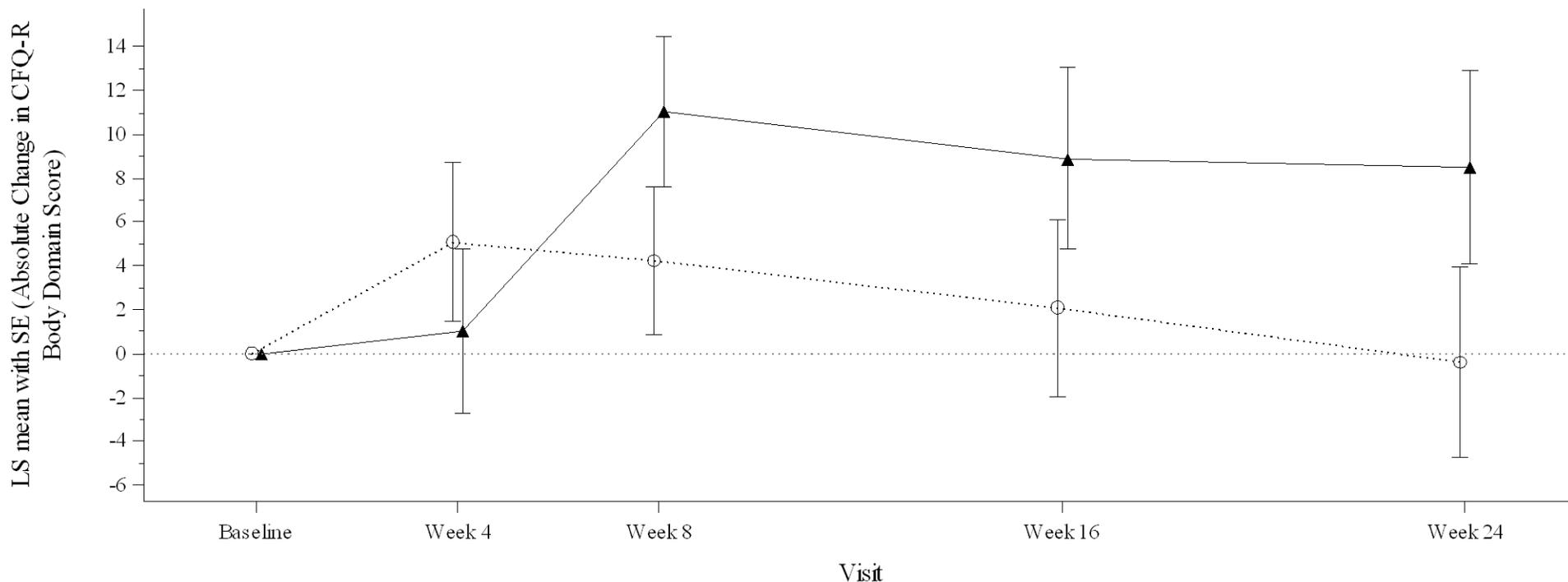
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Body

LCI_{2.5} at screening ≥10



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

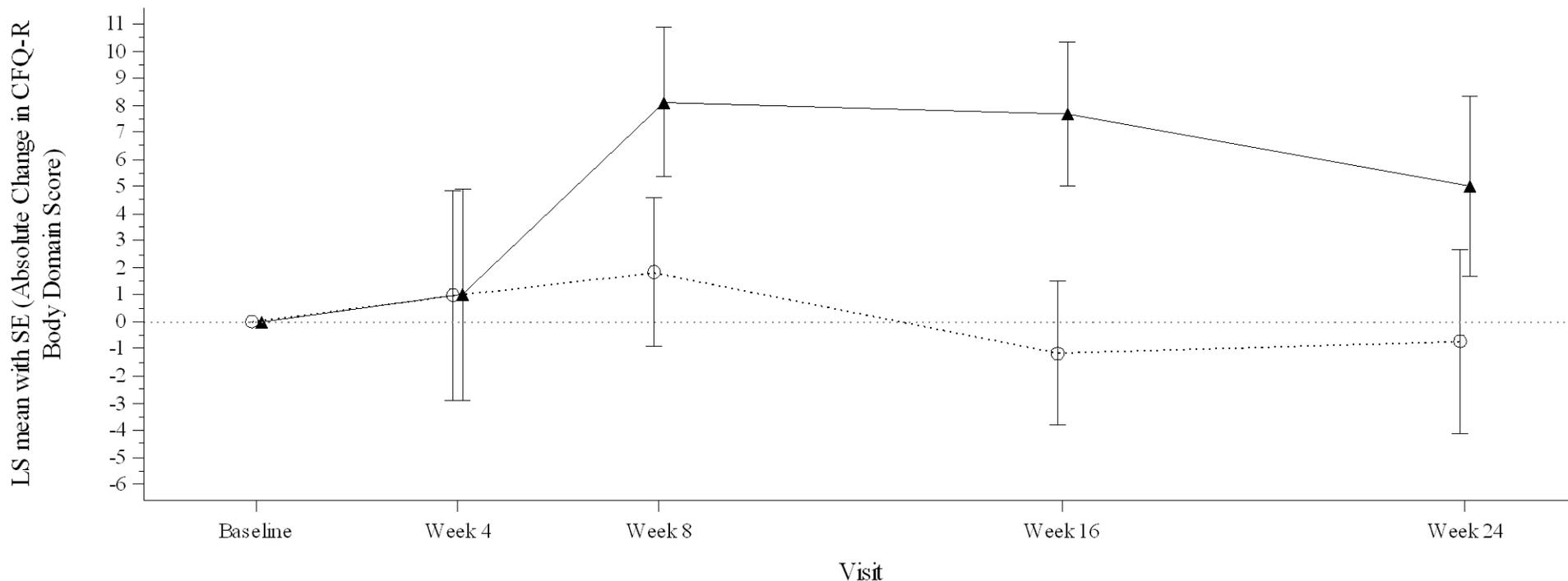
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Body

Sex = Male



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

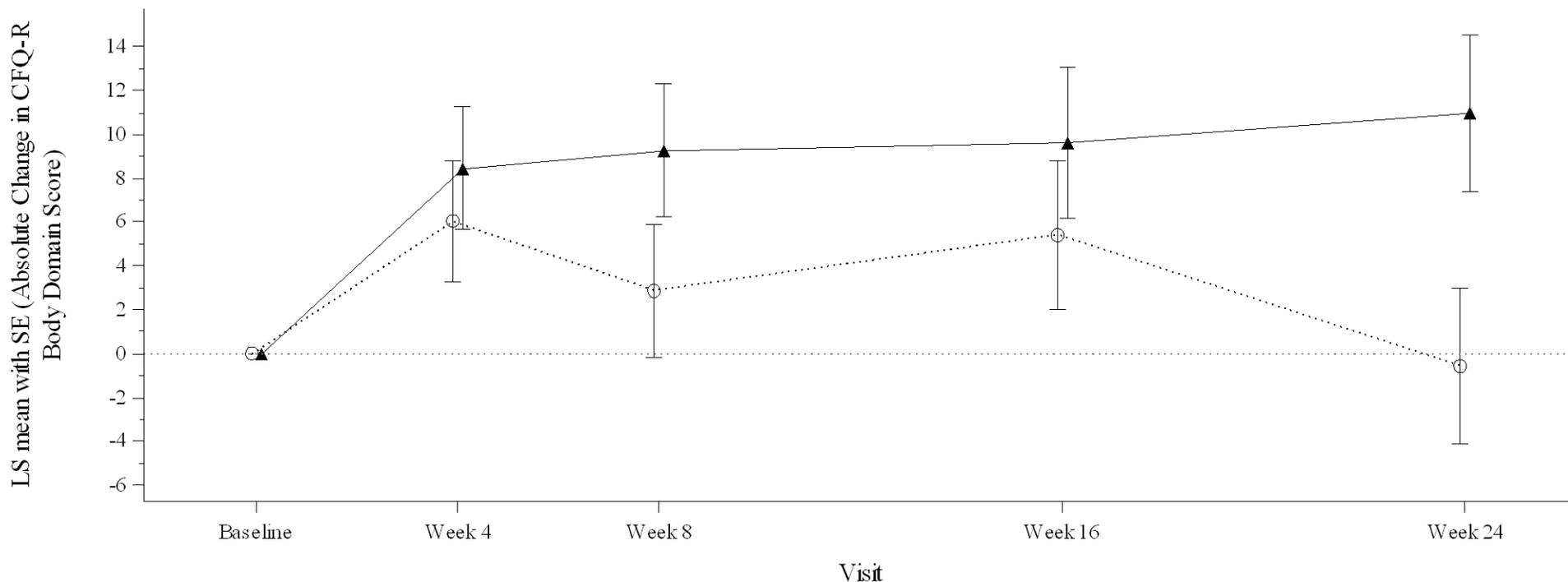
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Body

Sex = Female



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

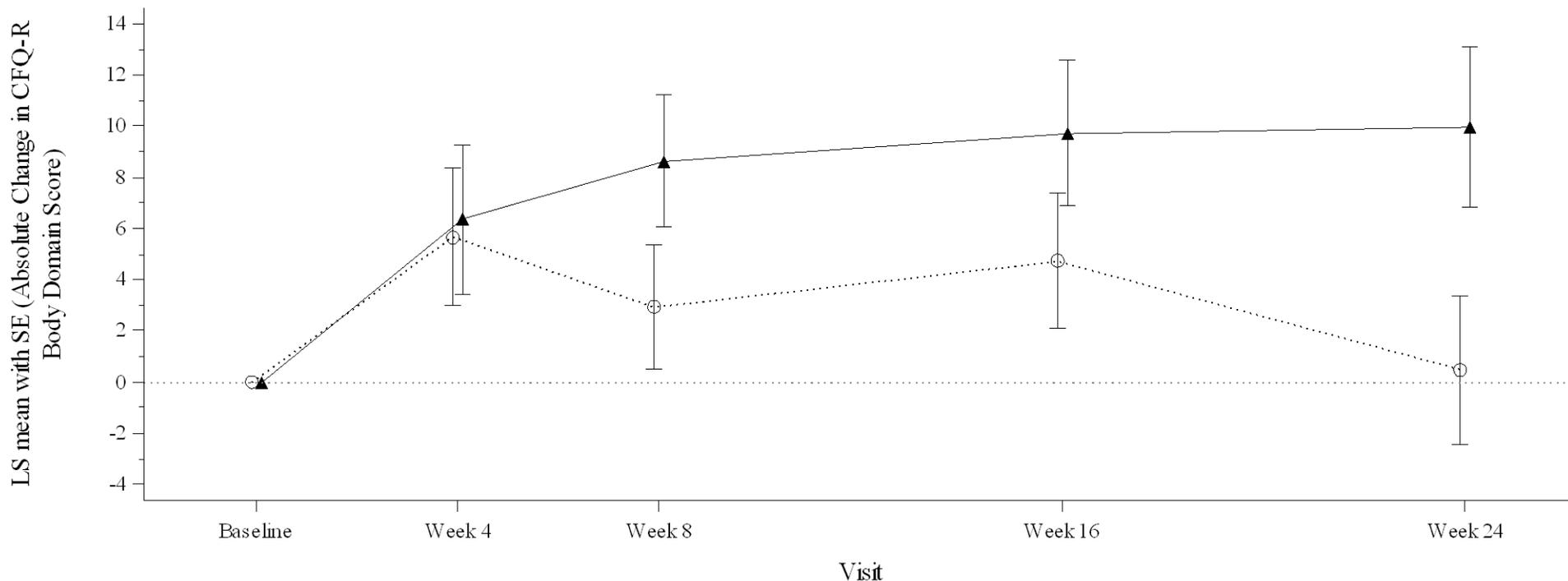
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Body

Region = Europe



Number of patients at each visit:

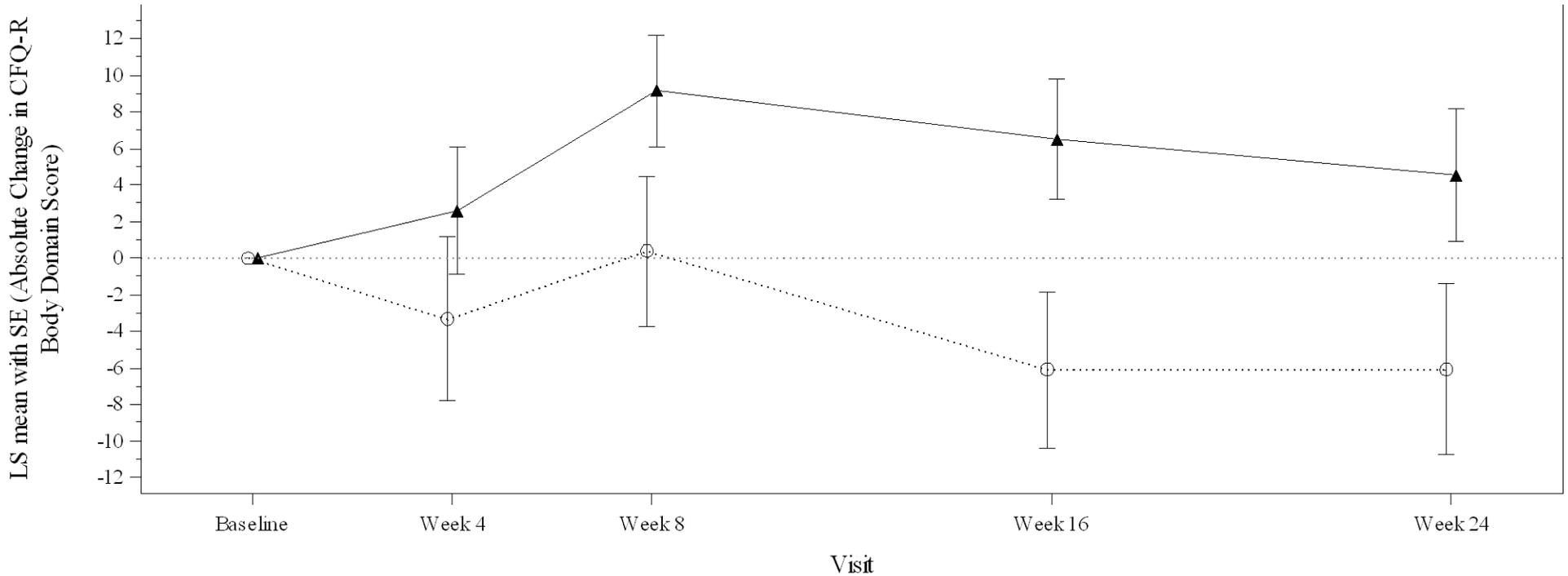
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



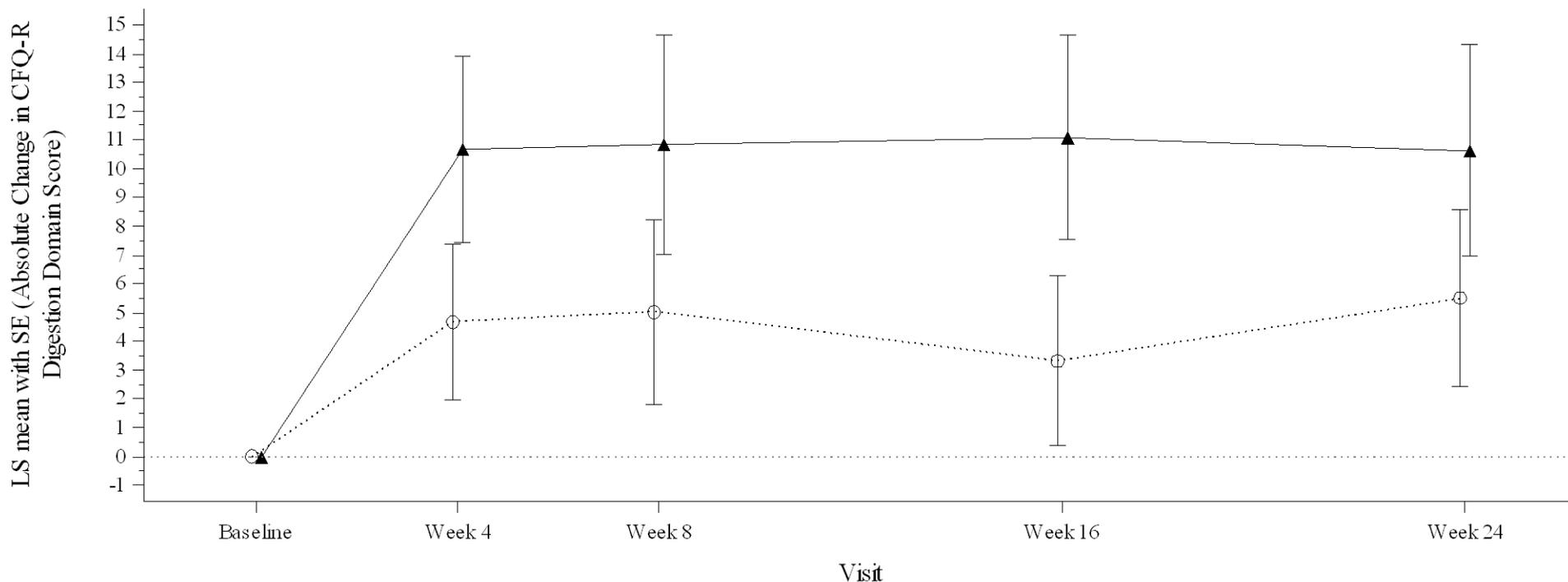
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

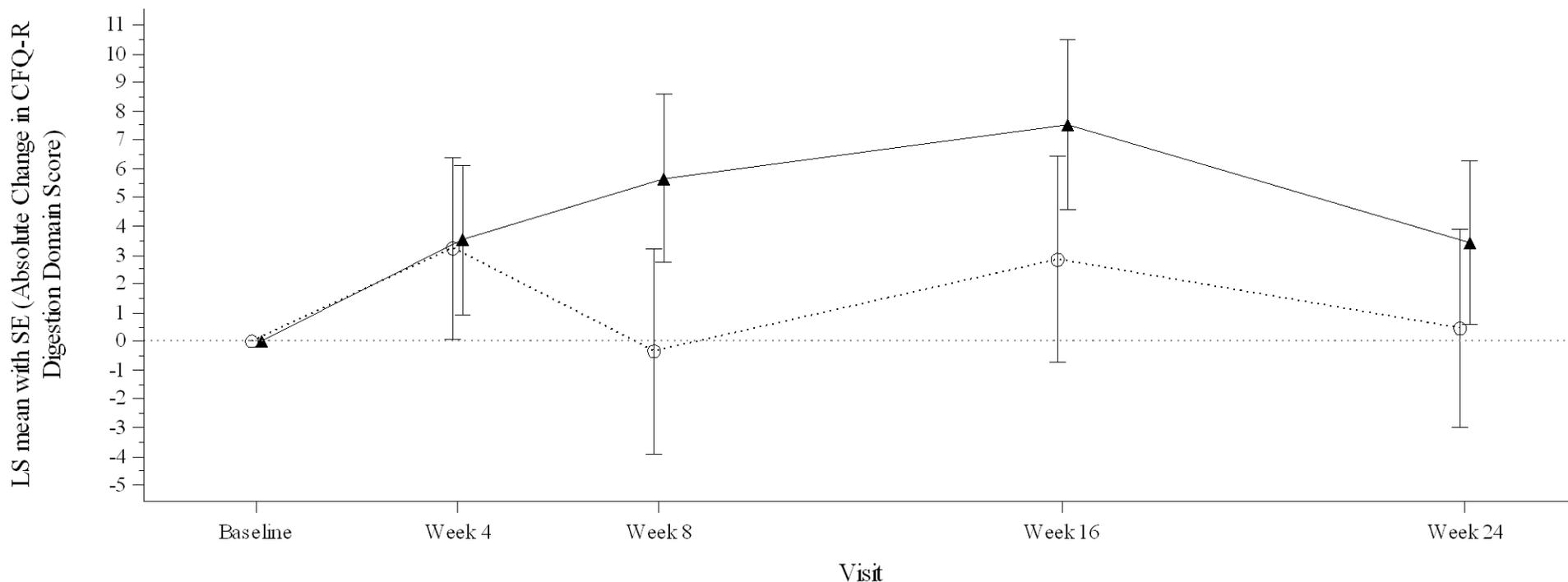
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Digestion

Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



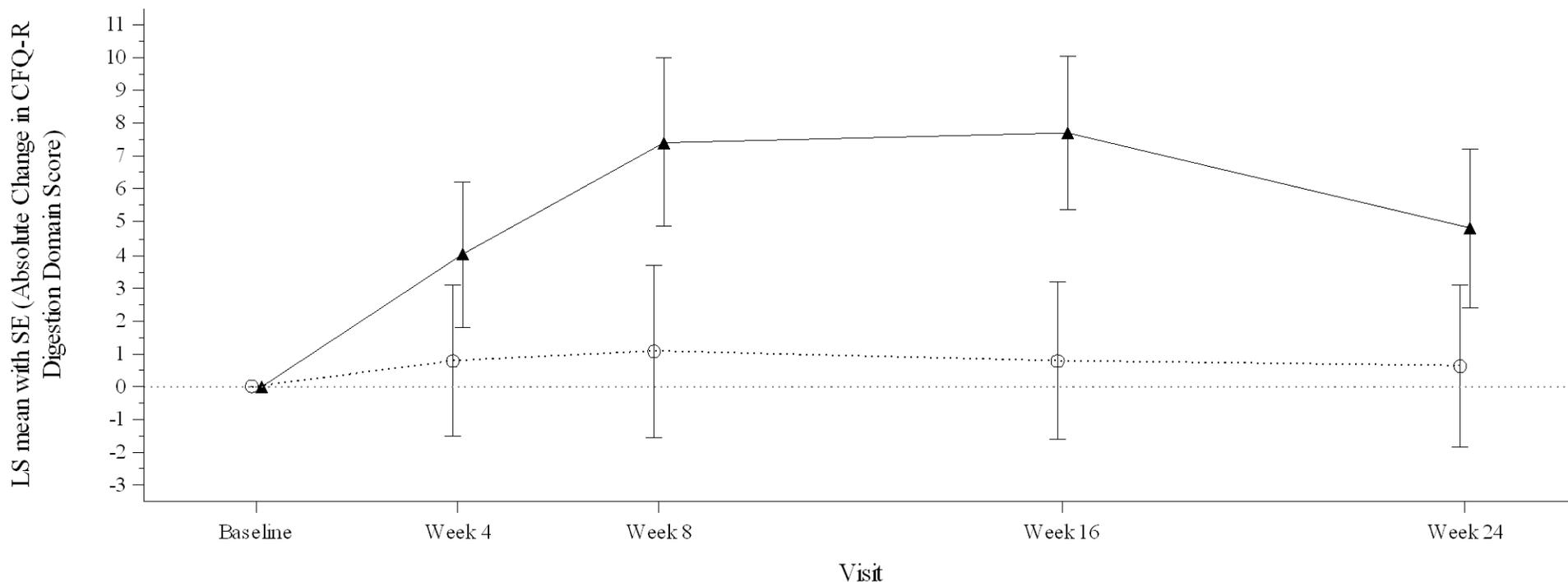
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body weight at screening <30 kg



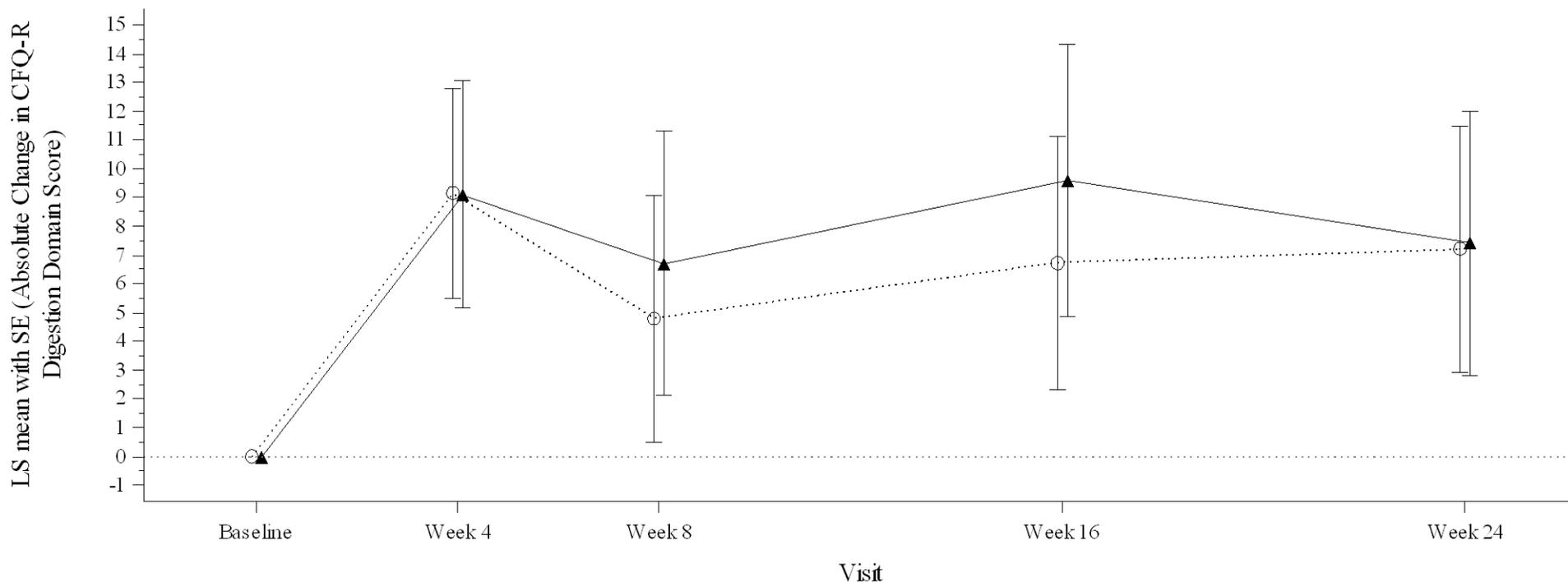
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body weight at screening ≥ 30 kg



Number of patients at each visit:

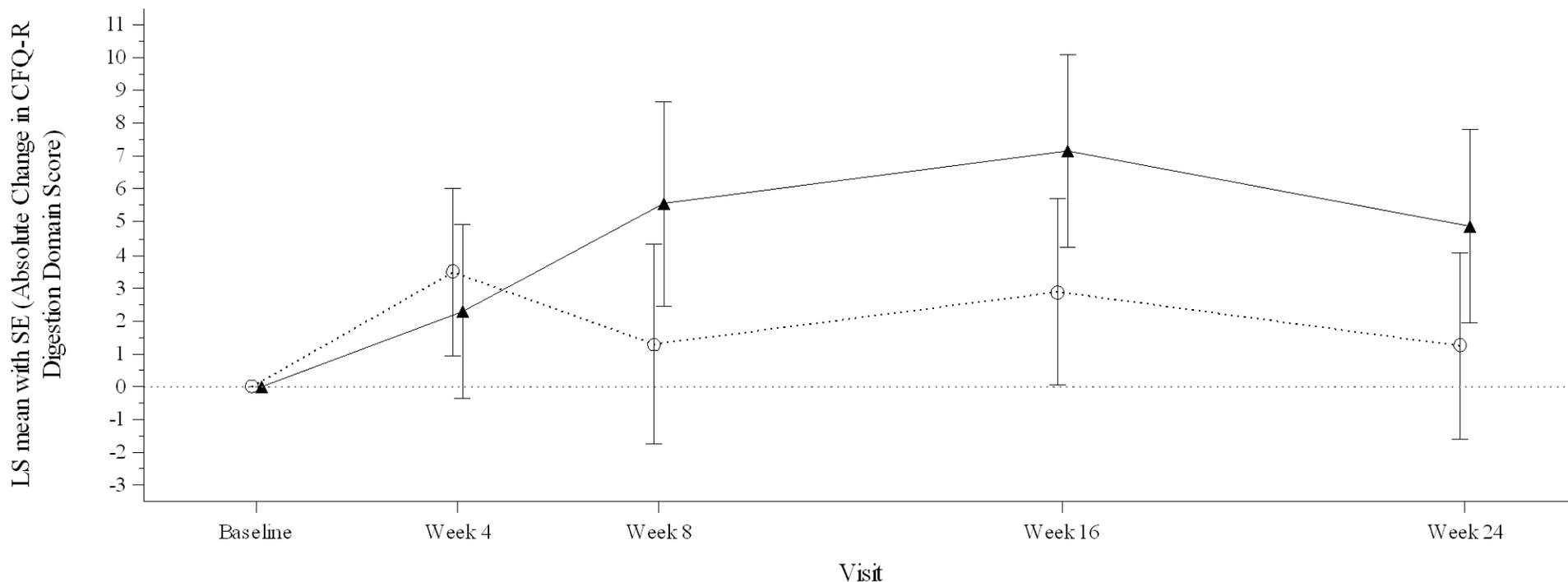
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening <10



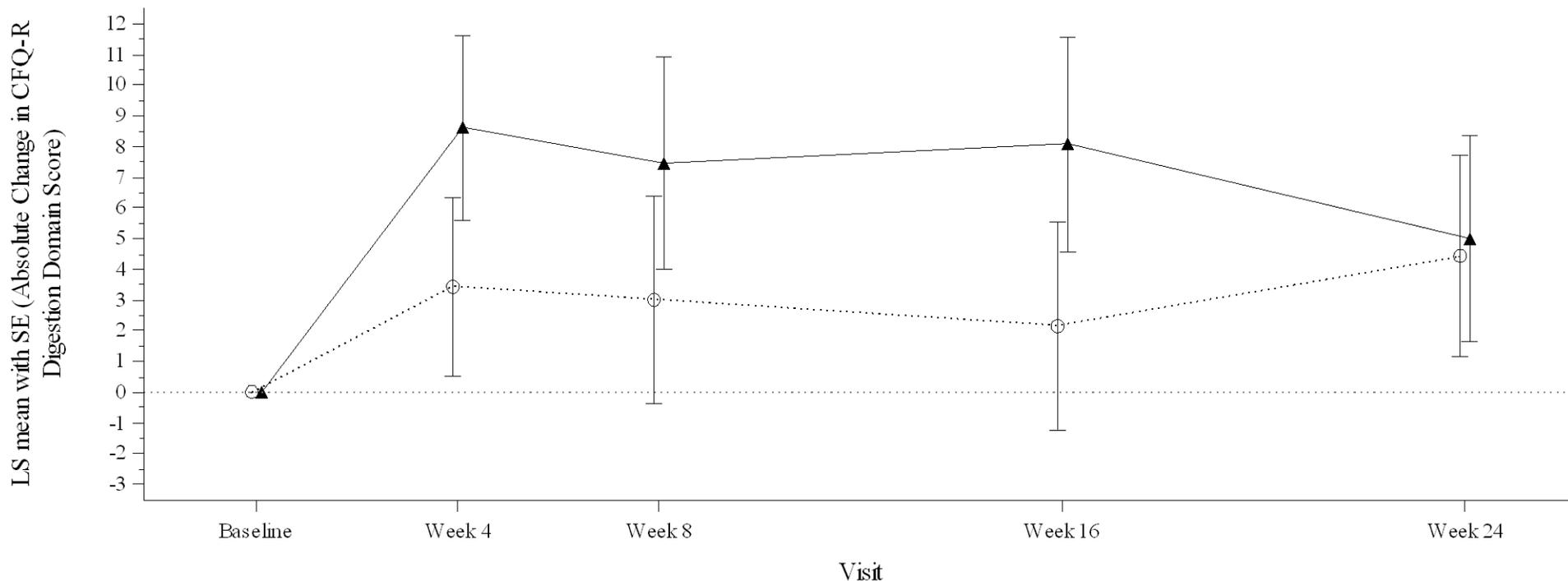
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 LCI_{2.5} at screening ≥10



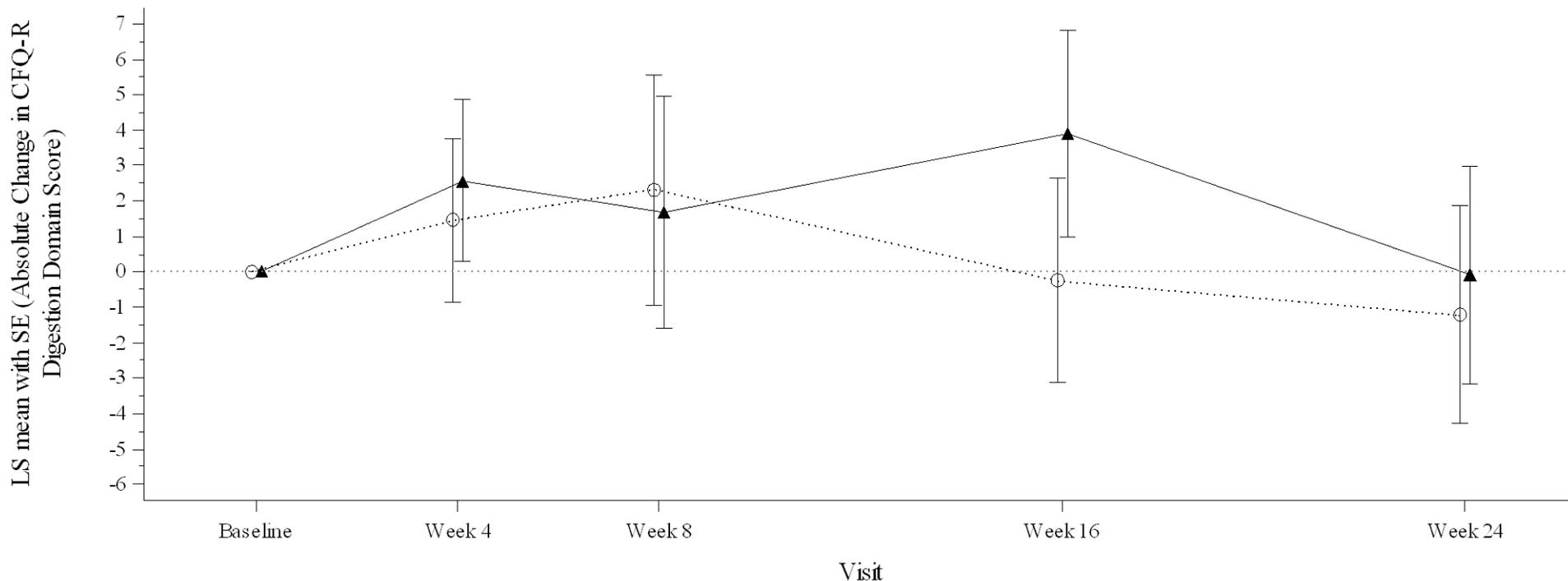
Number of patients at each visit:

Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Male



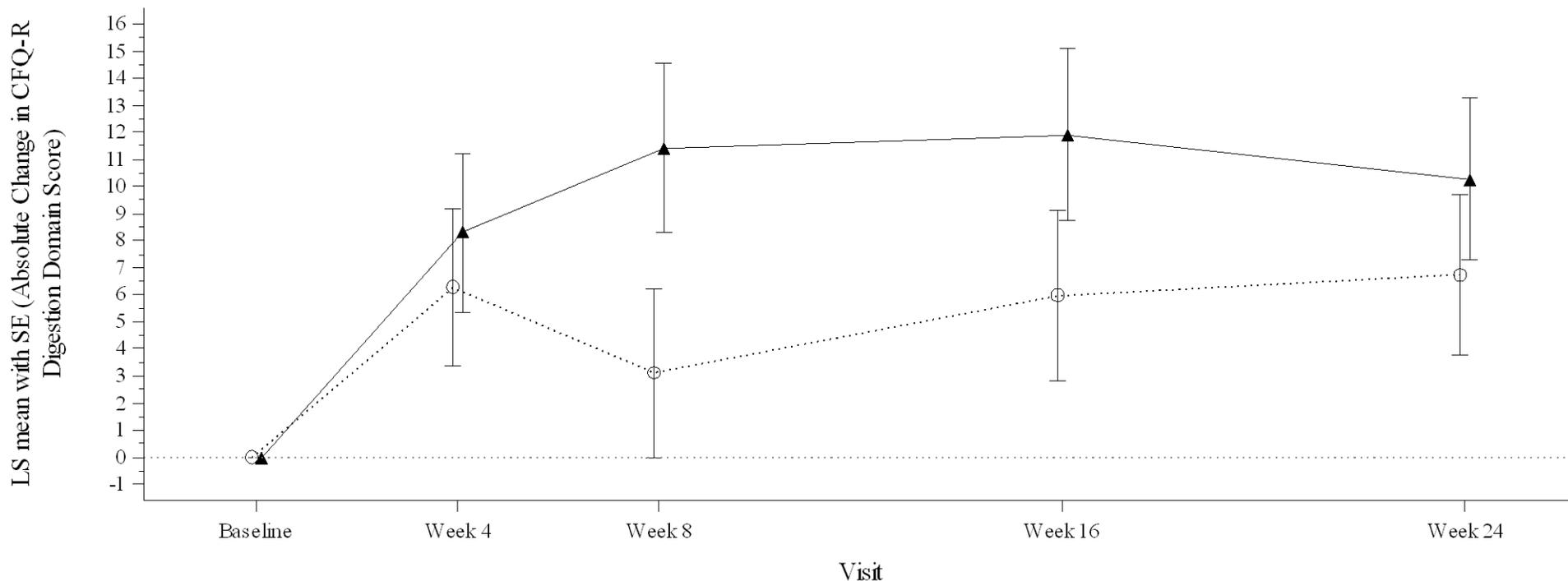
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex = Female



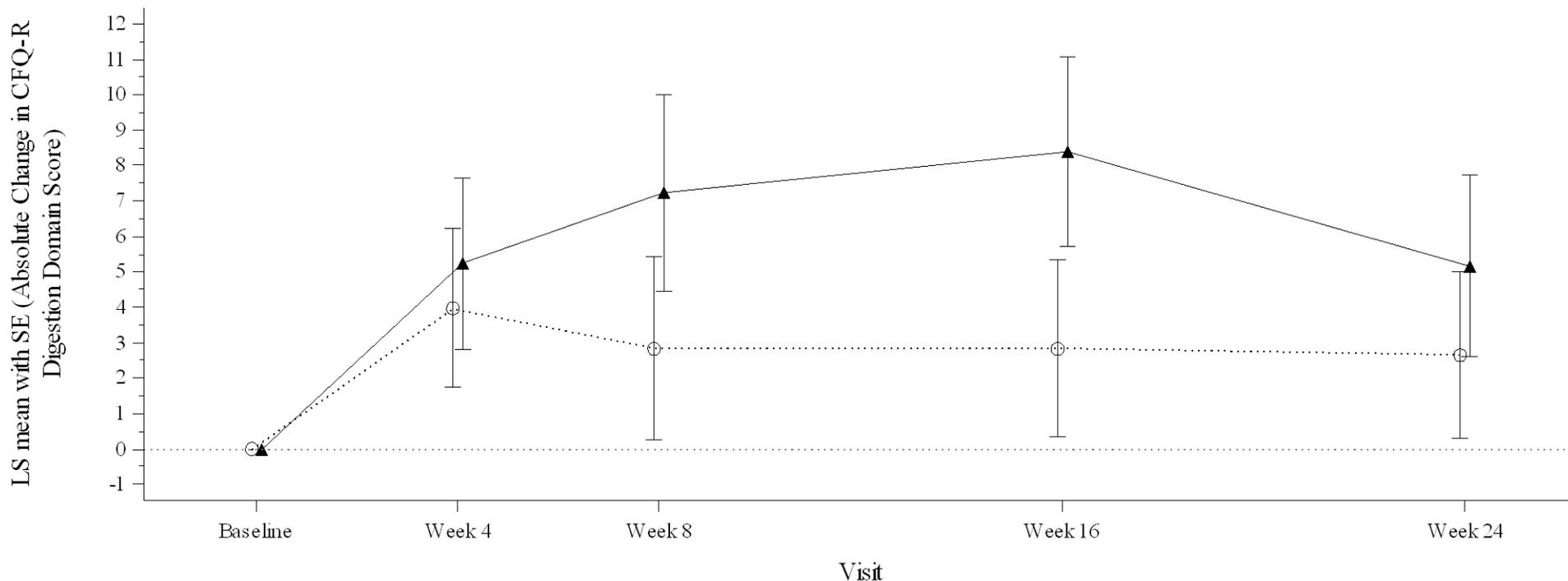
Number of patients at each visit:

Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Region = Europe



Number of patients at each visit:

Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

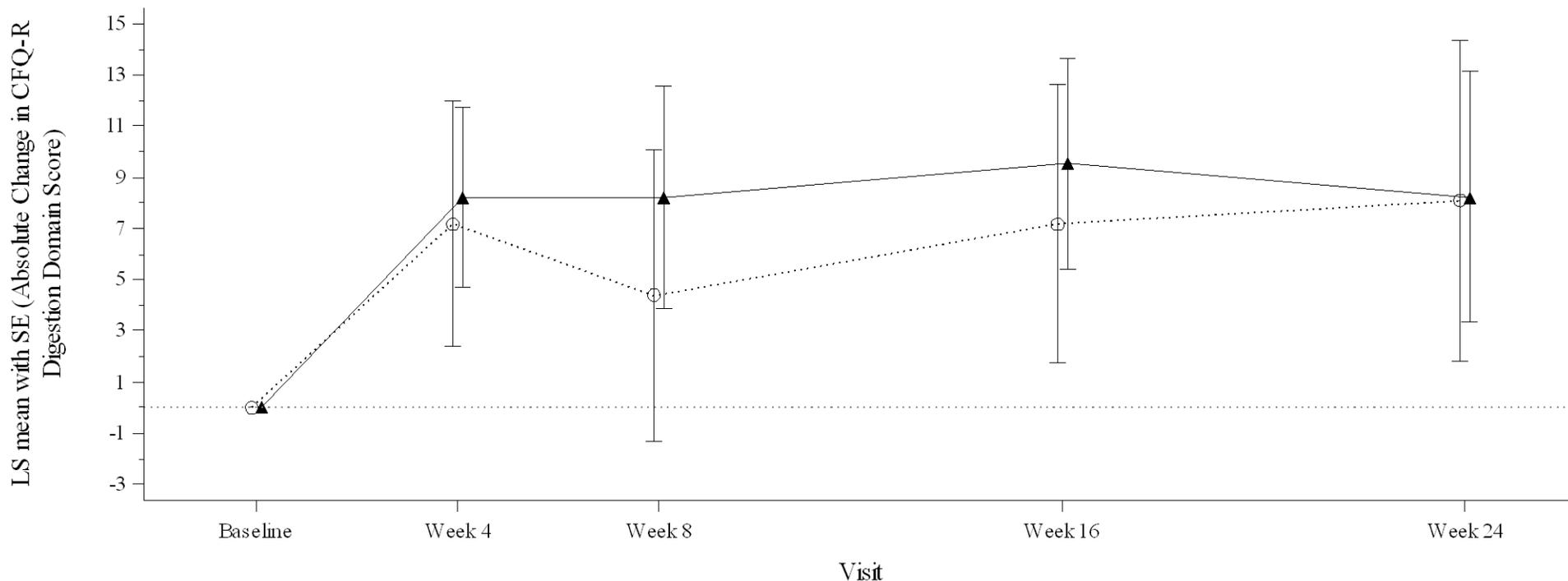
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Digestion

Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



Number of patients at each visit:

Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

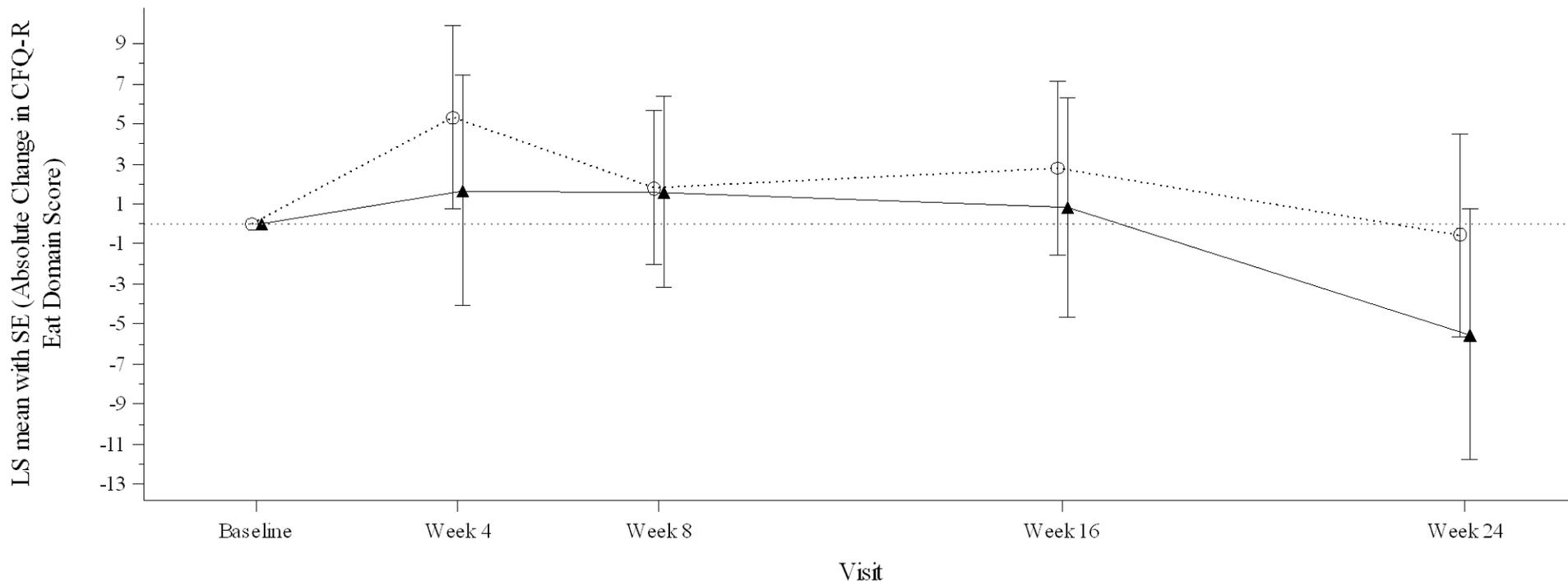
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Eat

Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	22	21	22	21	21

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

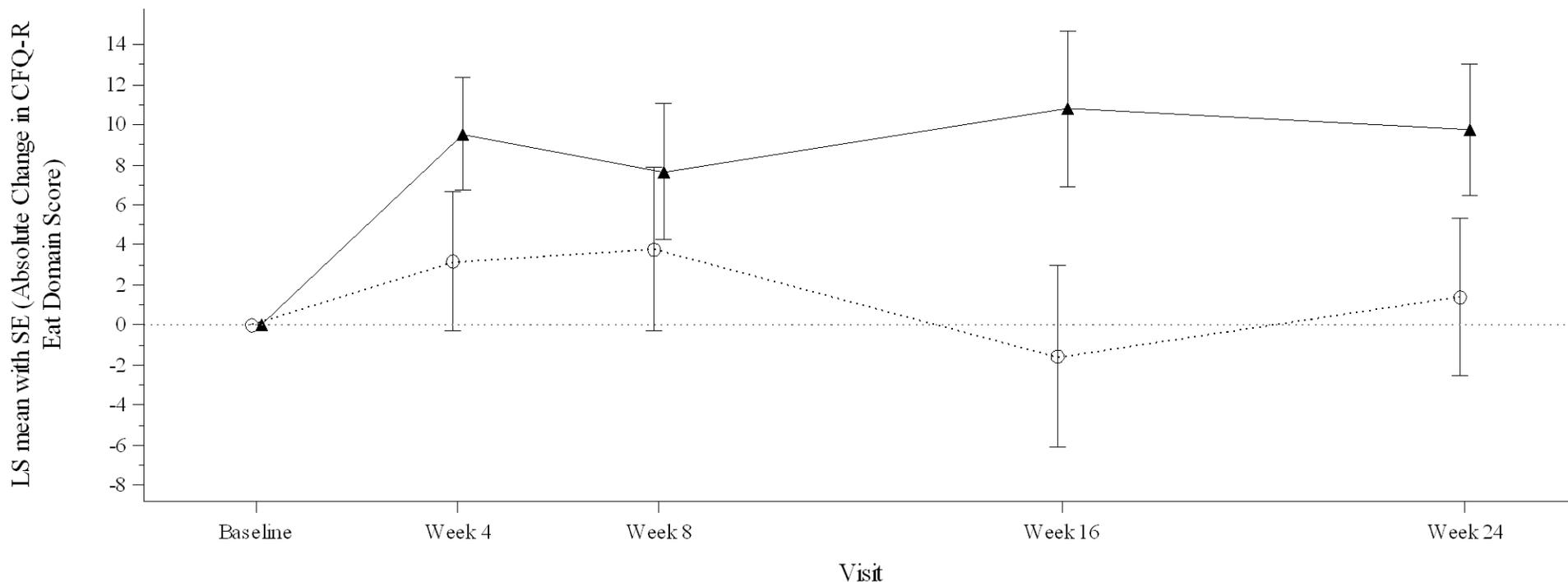
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Eat

Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



Number of patients at each visit:

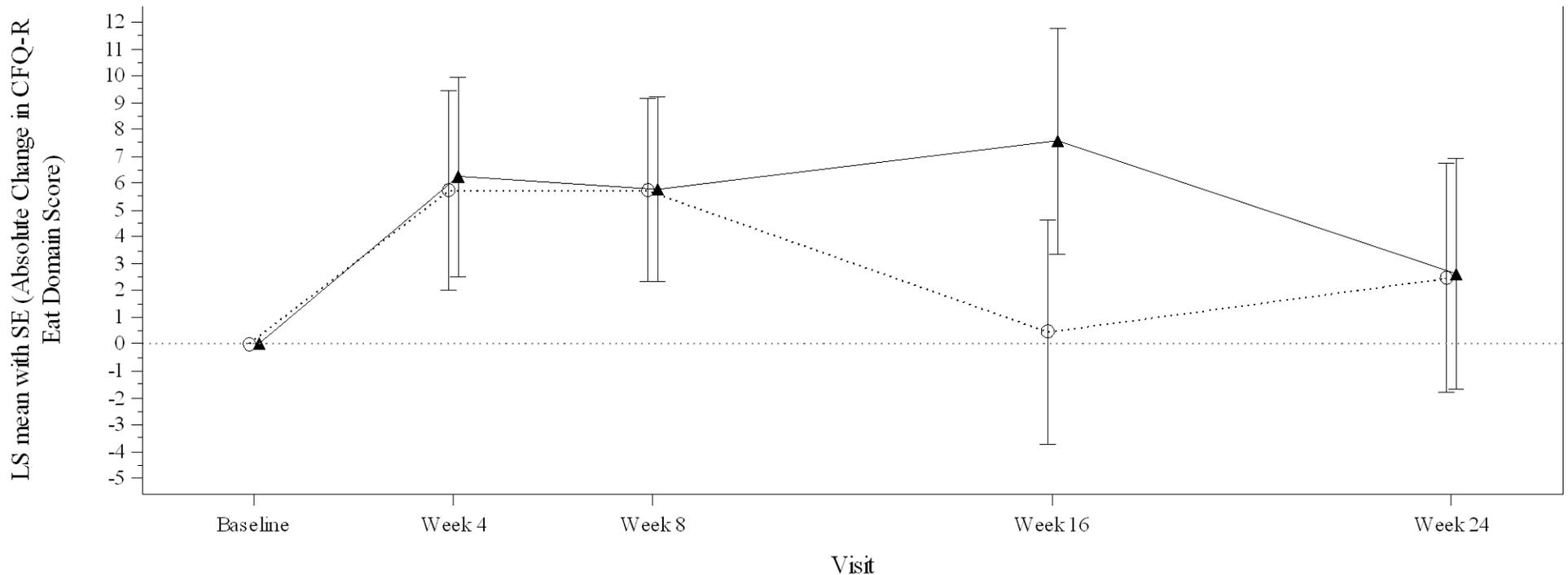
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	34	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body weight at screening <30 kg



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	37	37	37	37	36

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

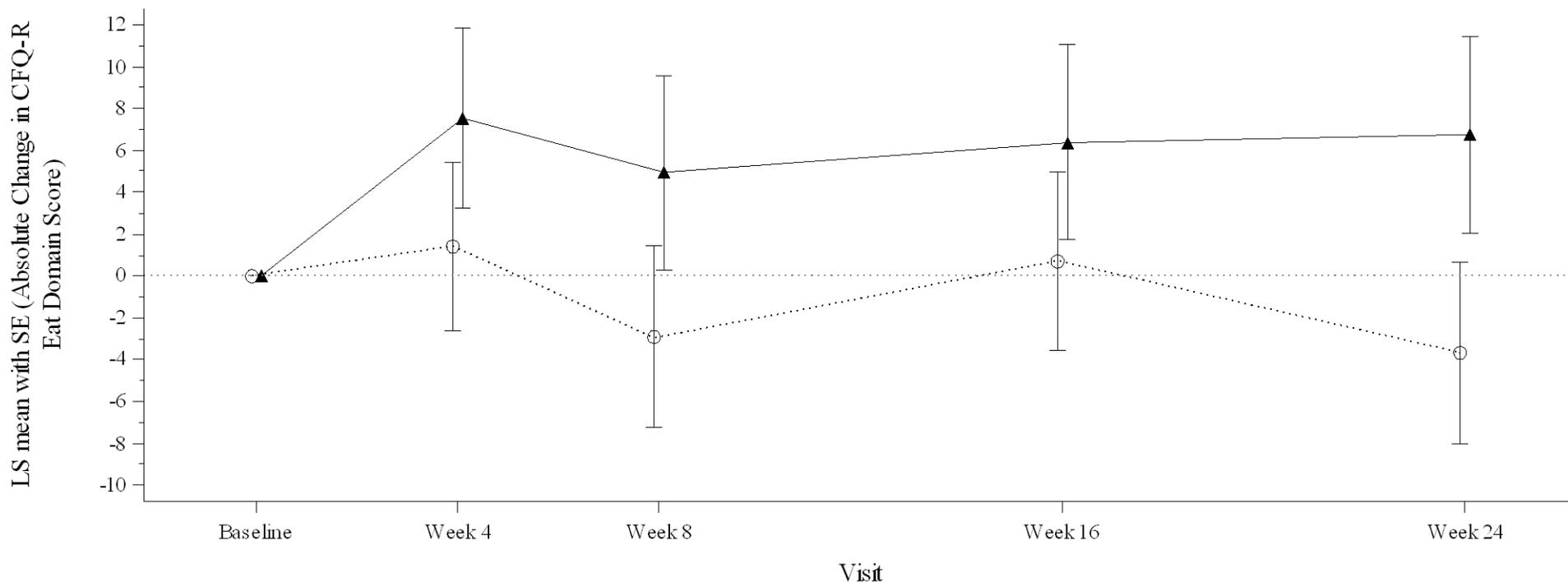
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Eat

Body weight at screening ≥ 30 kg



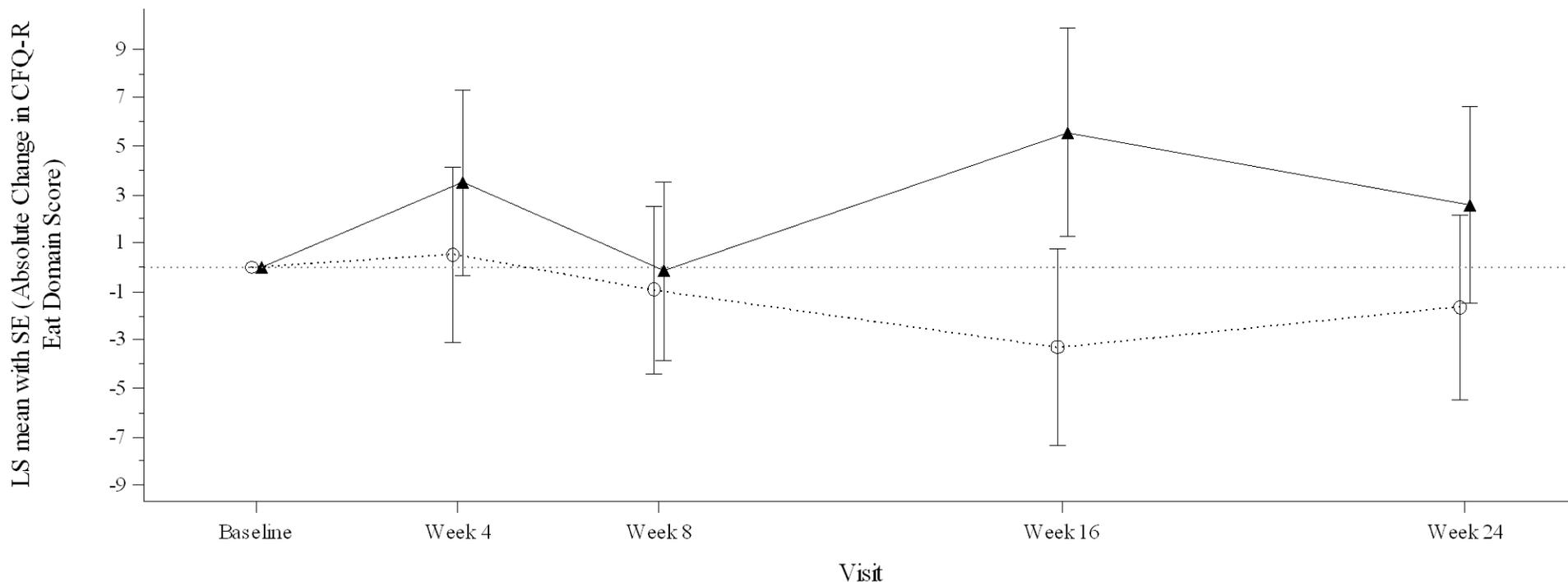
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	18	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 LCI_{2.5} at screening <10



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	32	32	32	32	31

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

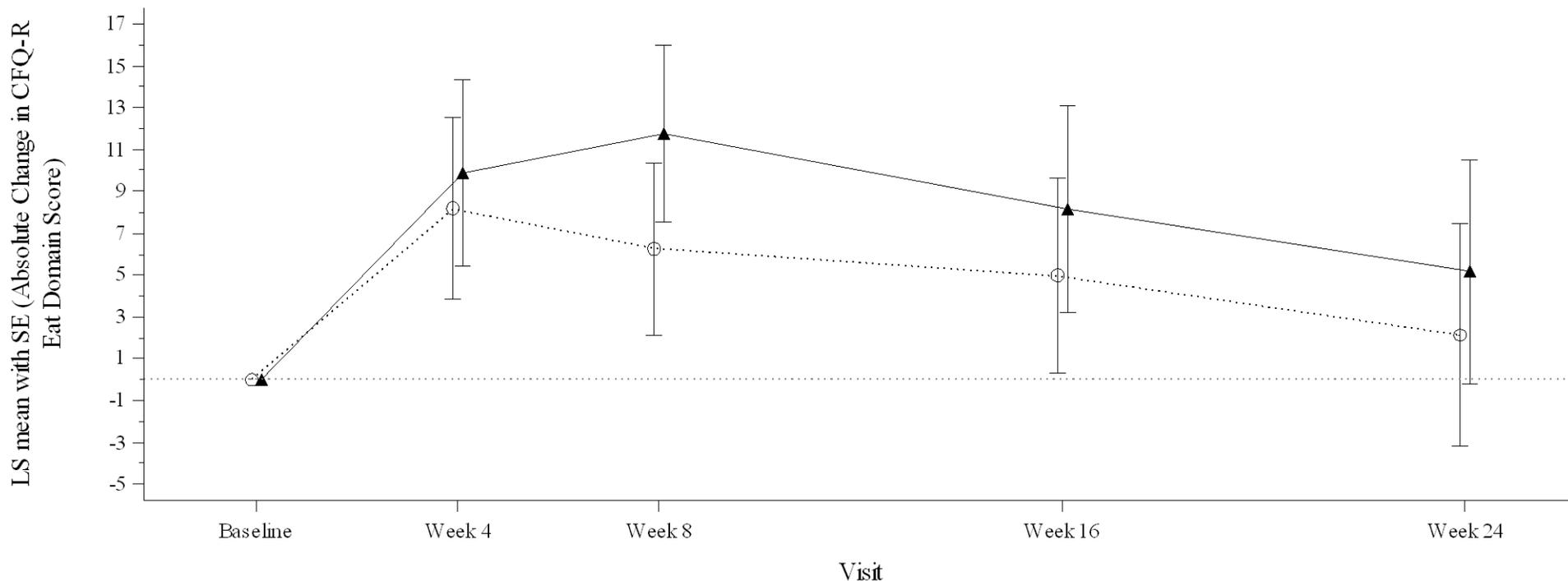
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Eat

LCI_{2.5} at screening ≥10



Number of patients at each visit:

Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	23	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

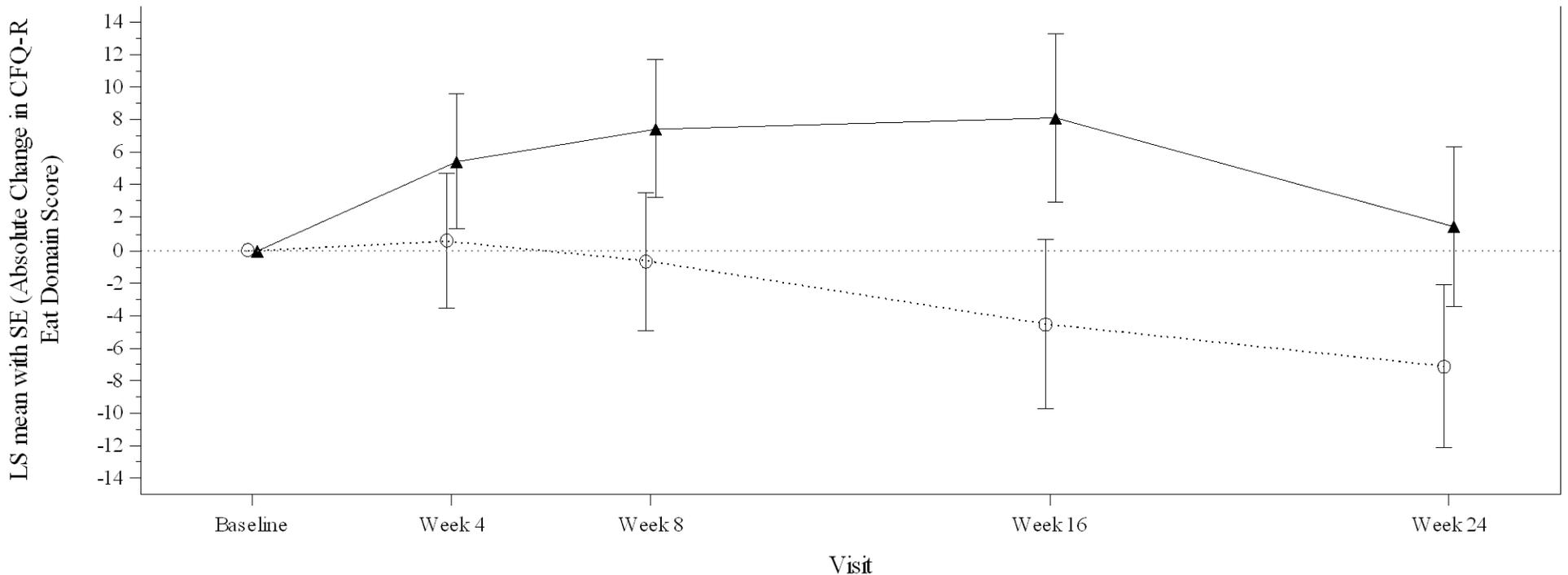
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Eat

Sex = Male



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

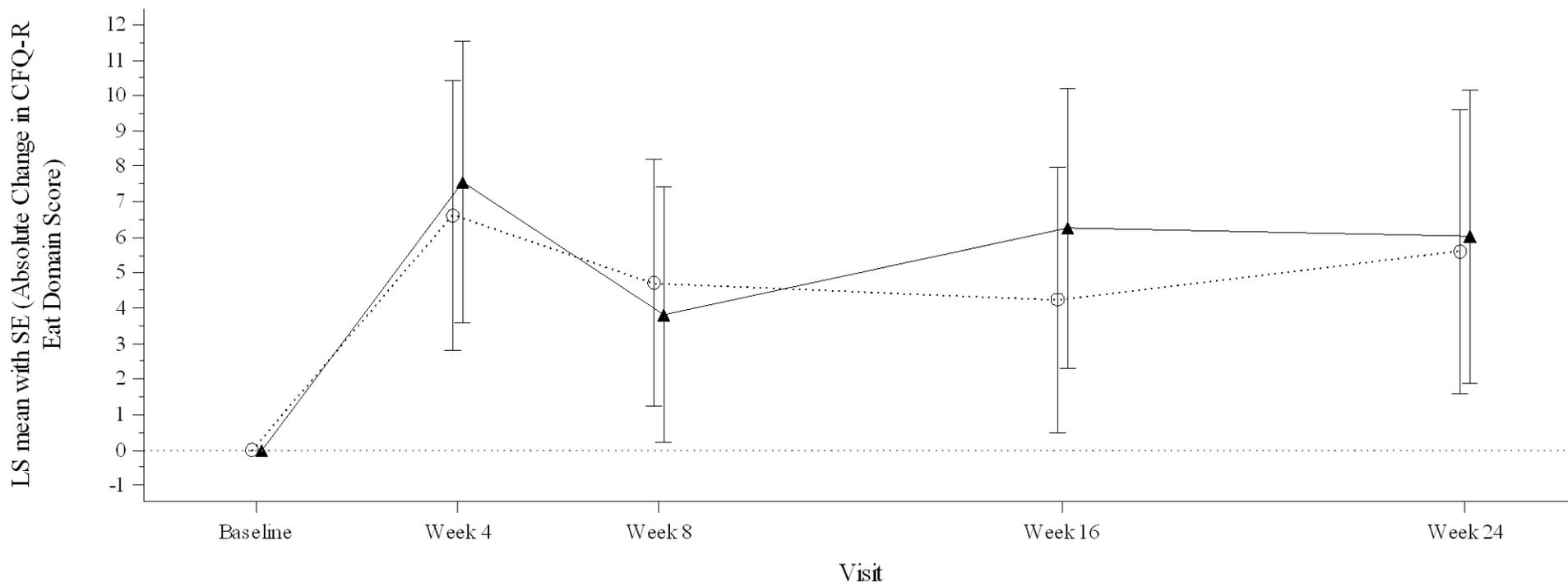
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Eat

Sex = Female



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	33	32	33	30	31

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

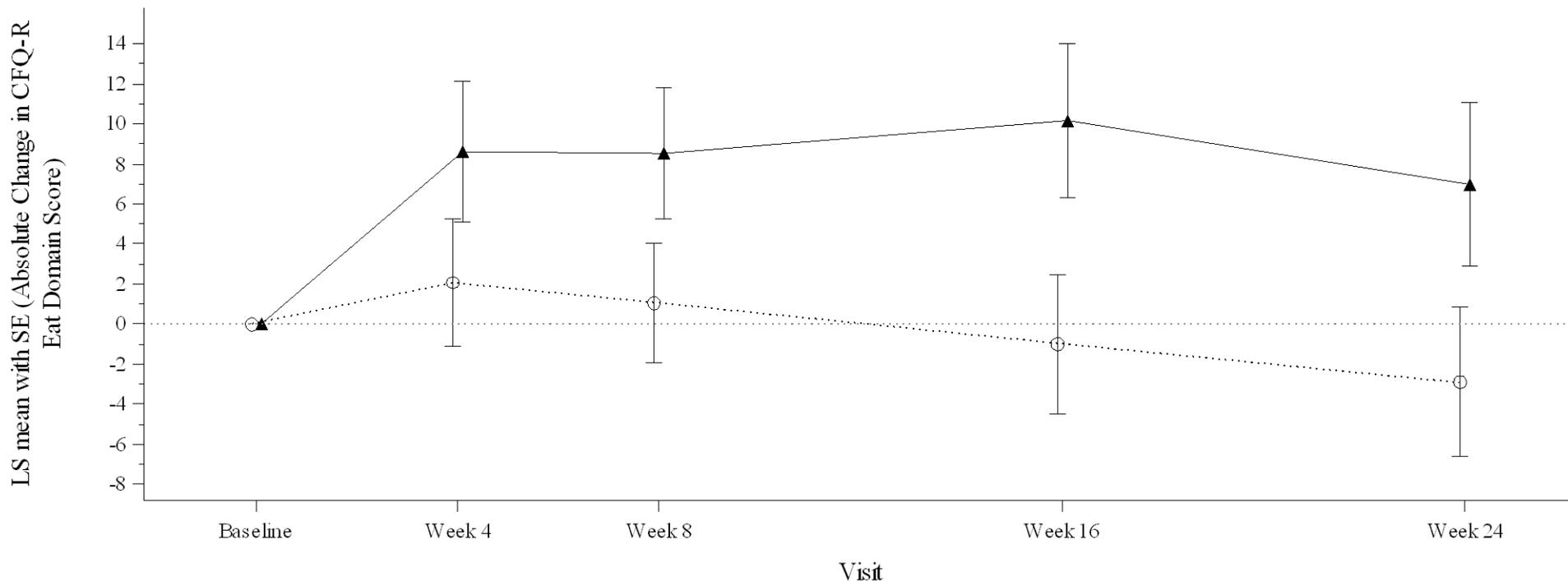
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Eat

Region = Europe



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	41	40	41	39	39

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

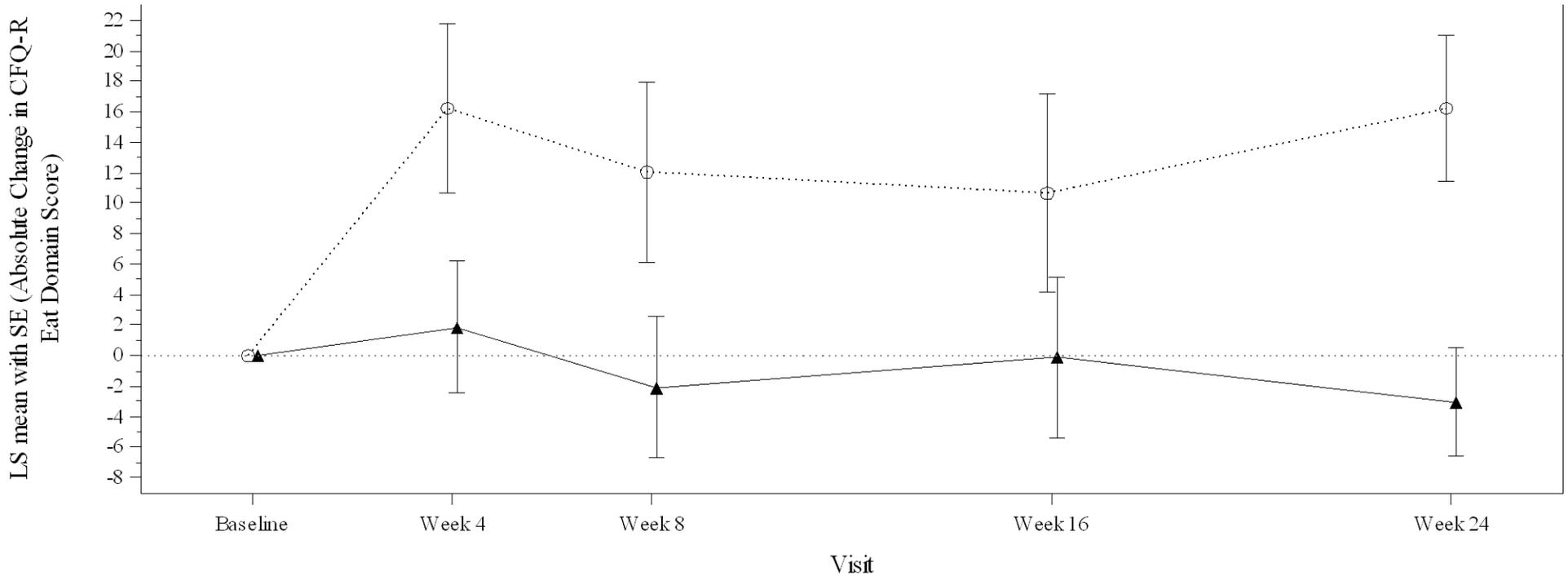
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Eat

Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



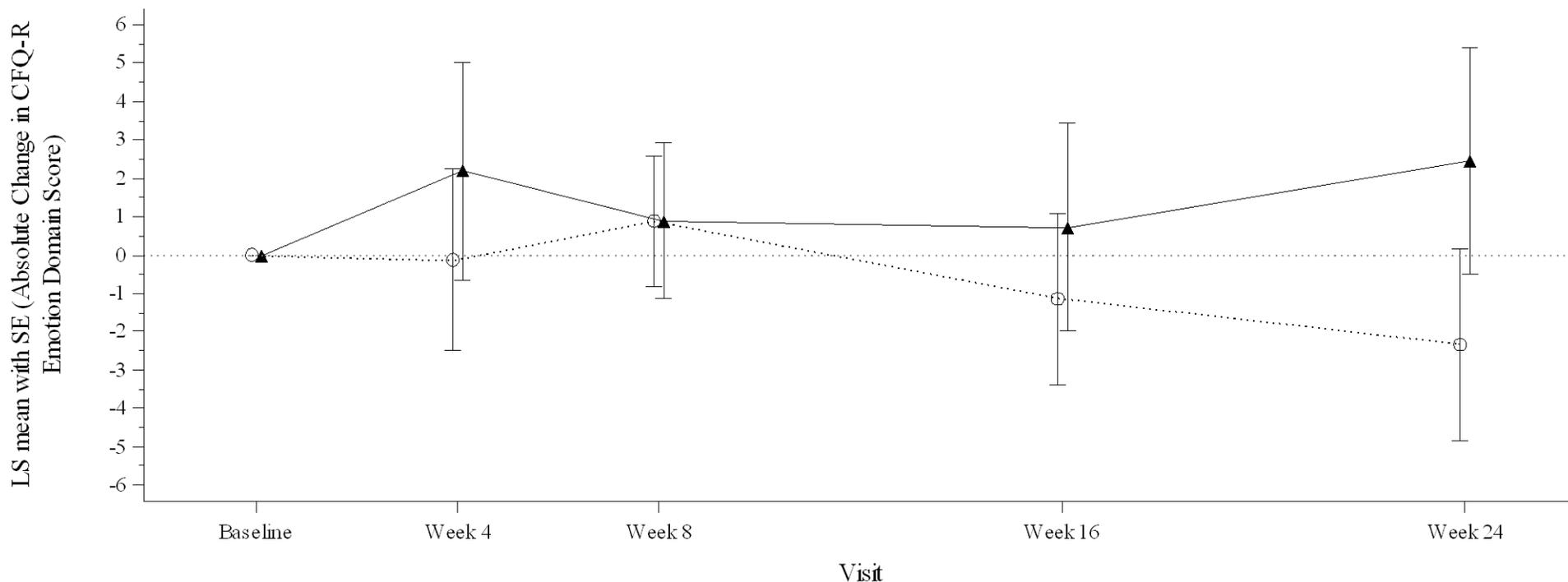
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	16	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



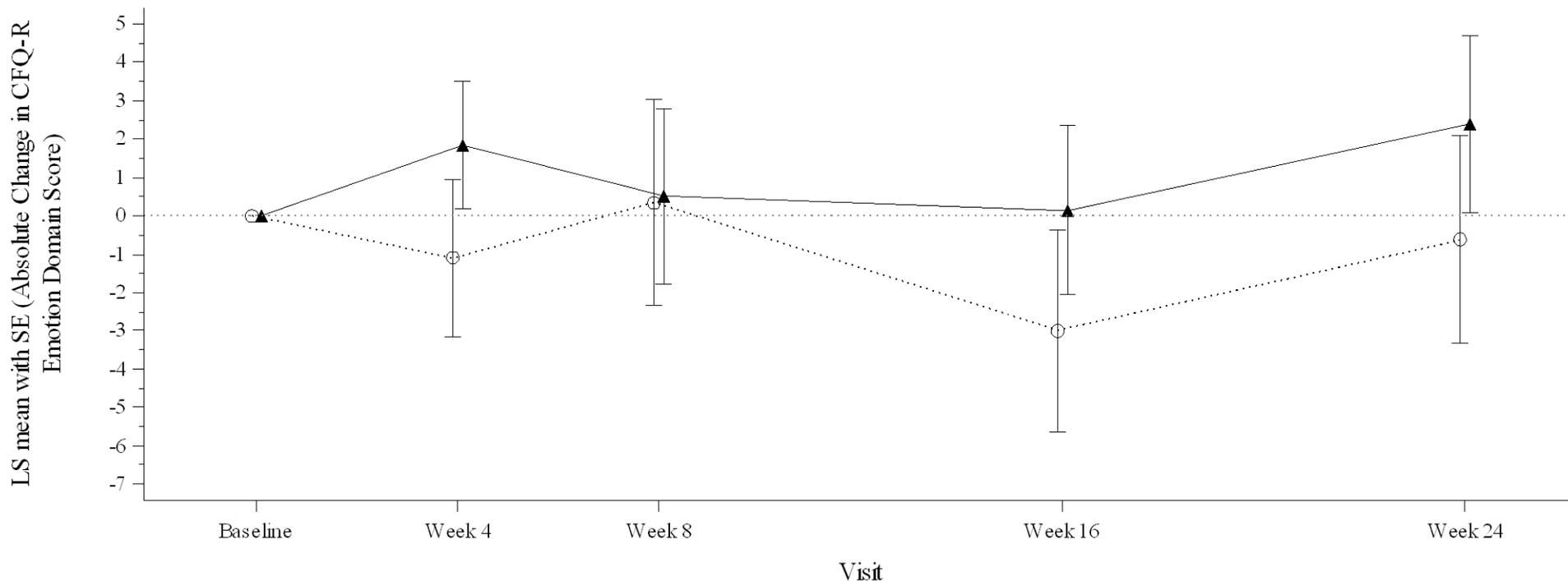
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

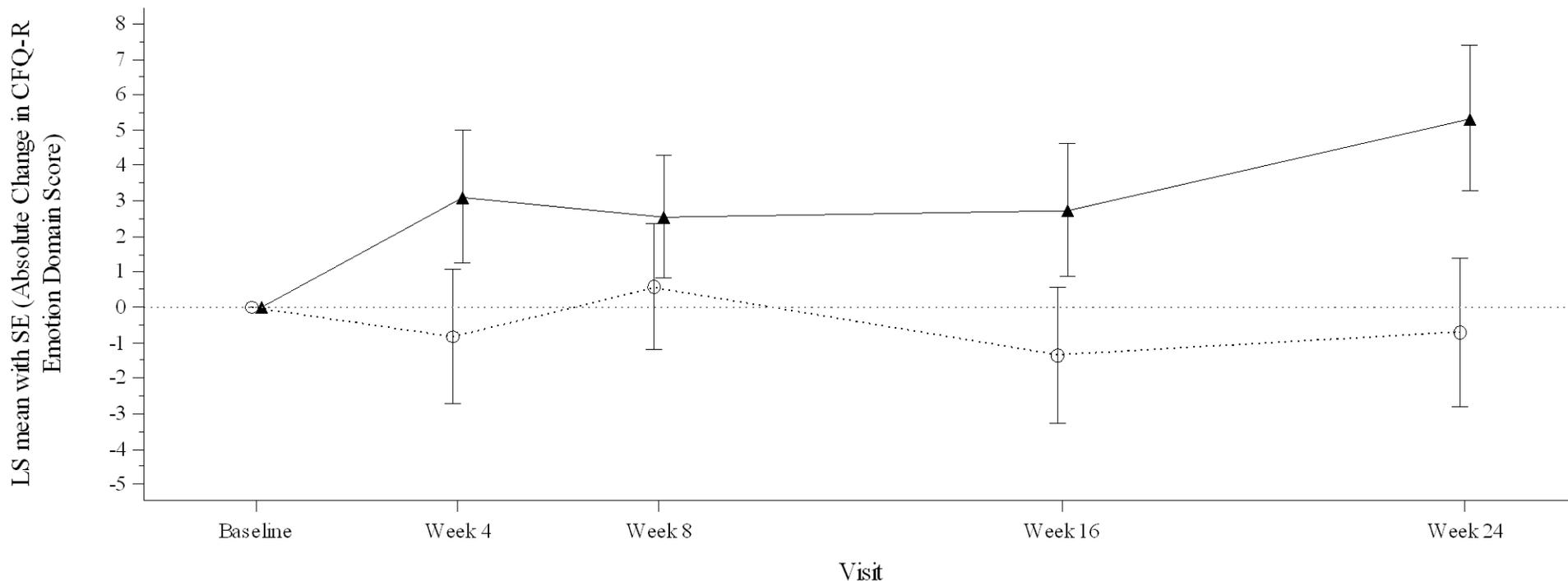
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Body weight at screening <30 kg



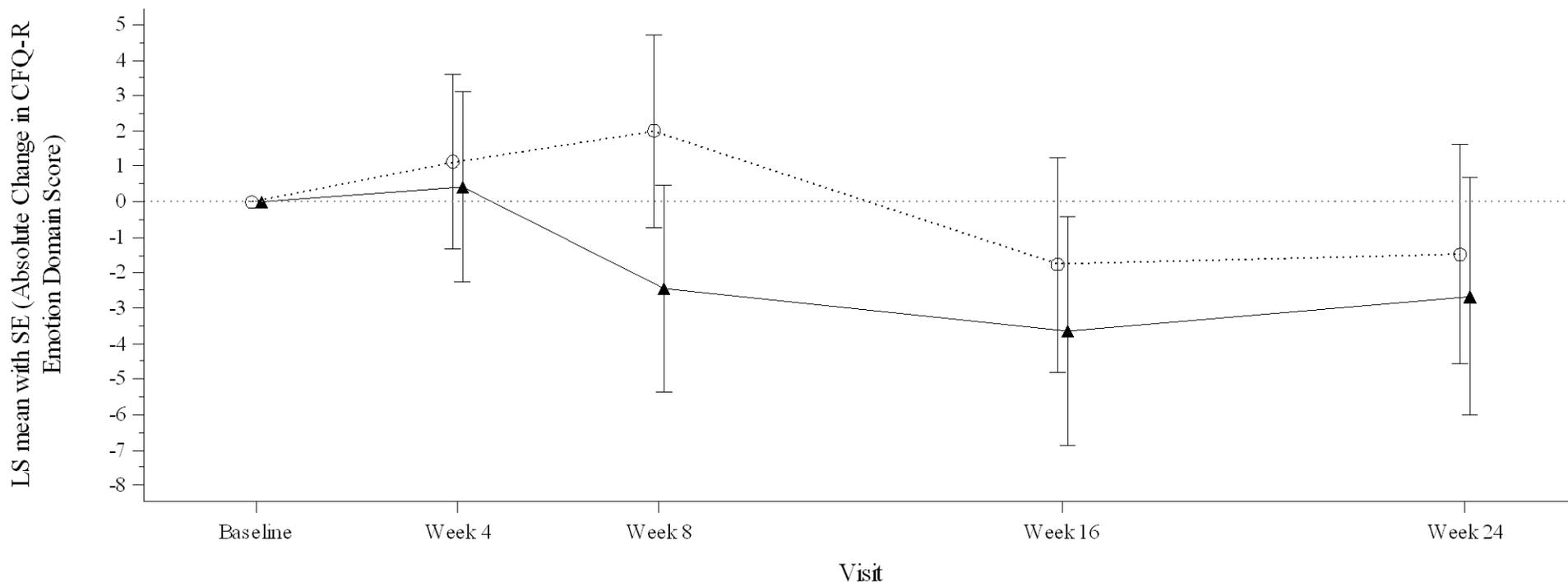
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body weight at screening ≥ 30 kg



Number of patients at each visit:

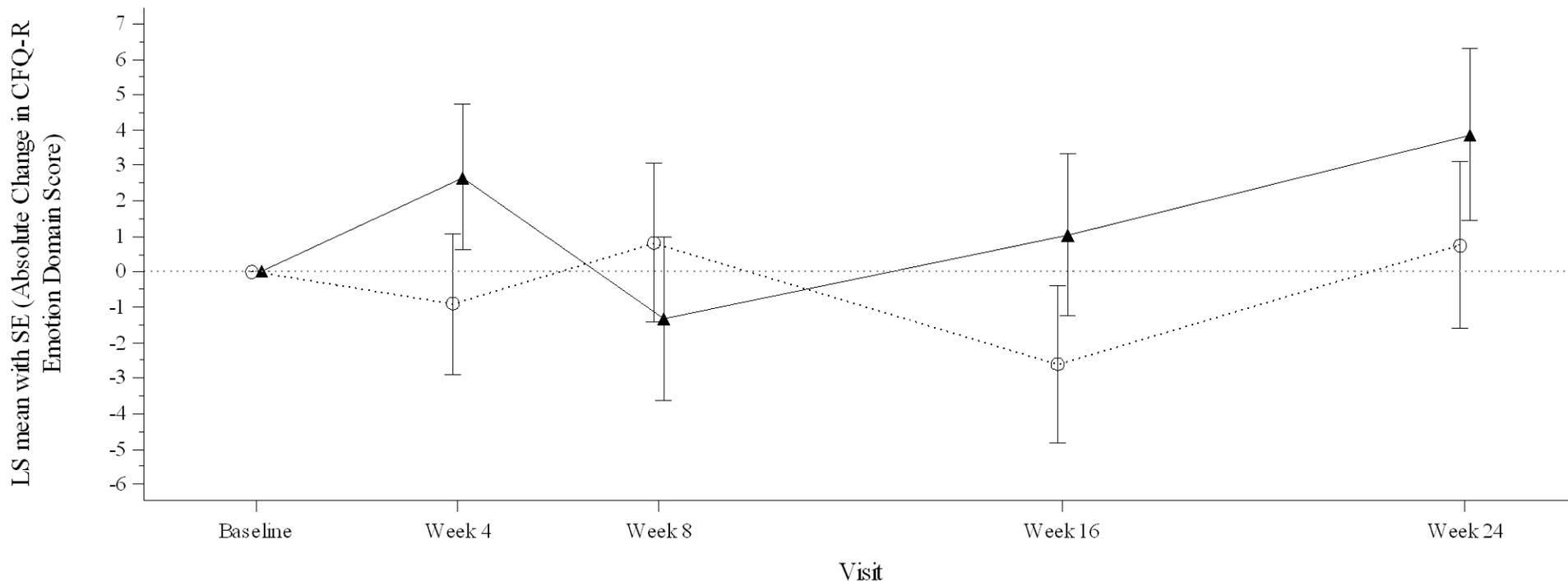
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 LCI_{2.5} at screening <10



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

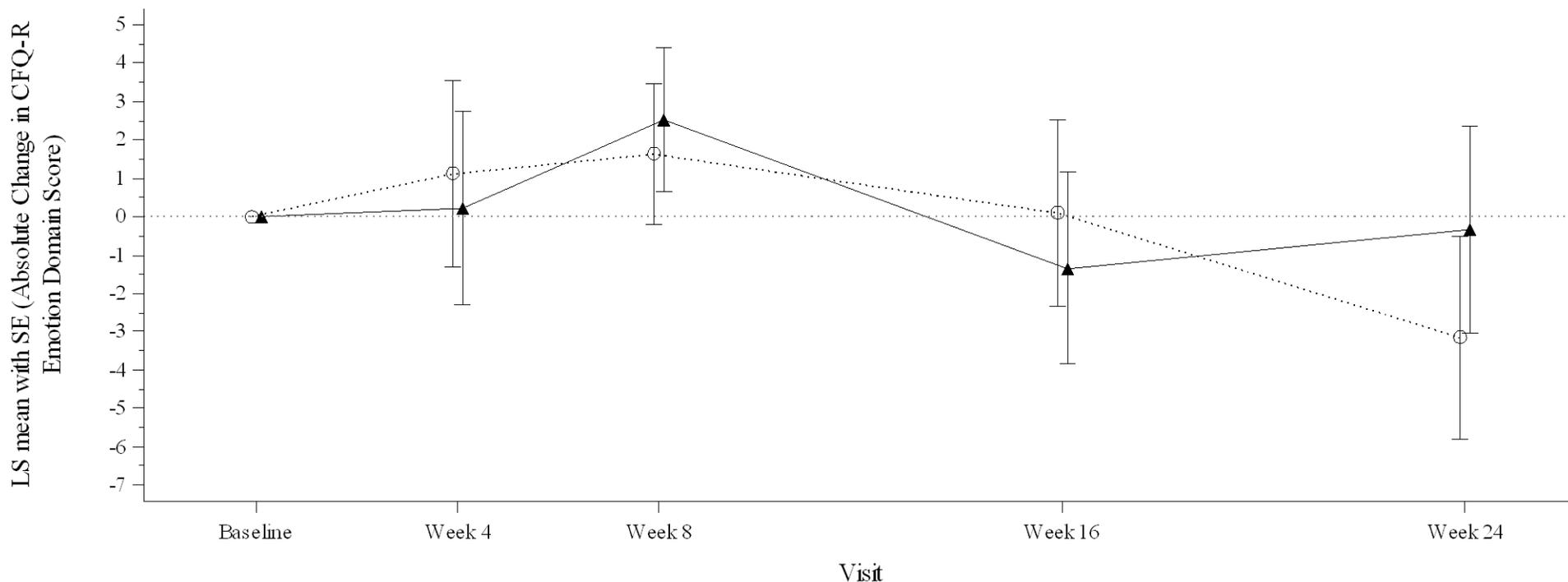
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Emotion

LCI_{2.5} at screening ≥10



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

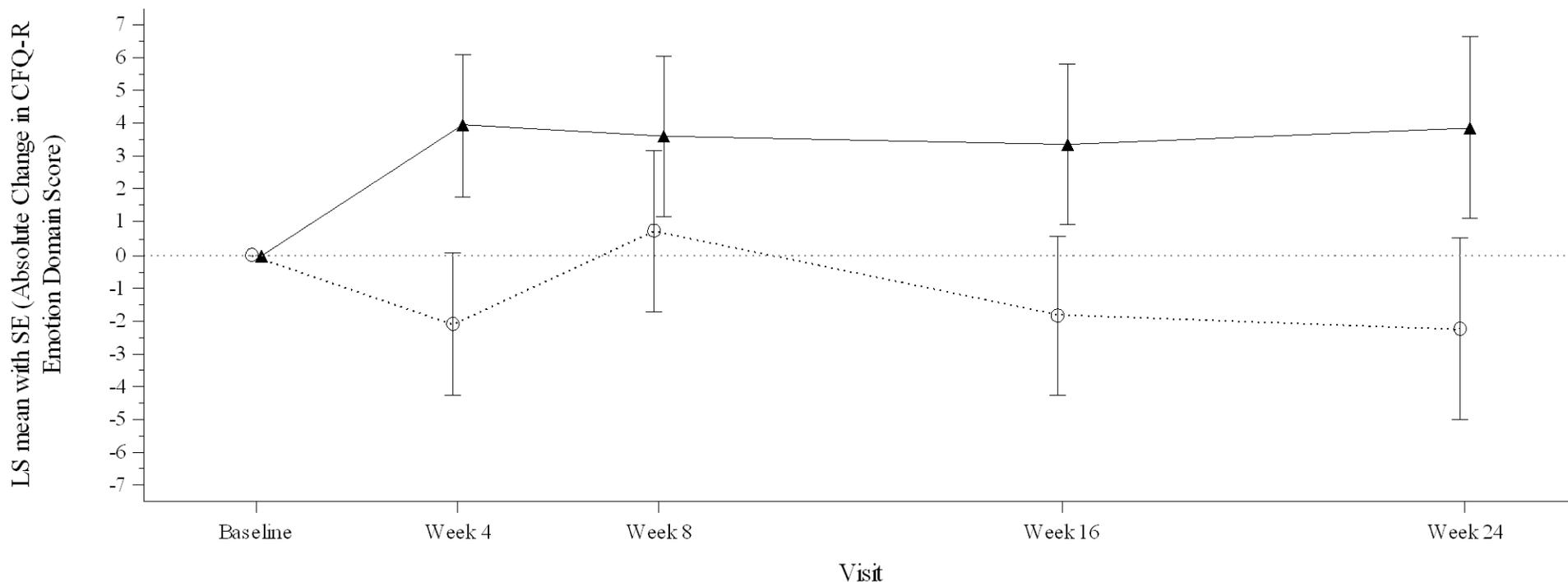
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Sex = Male



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

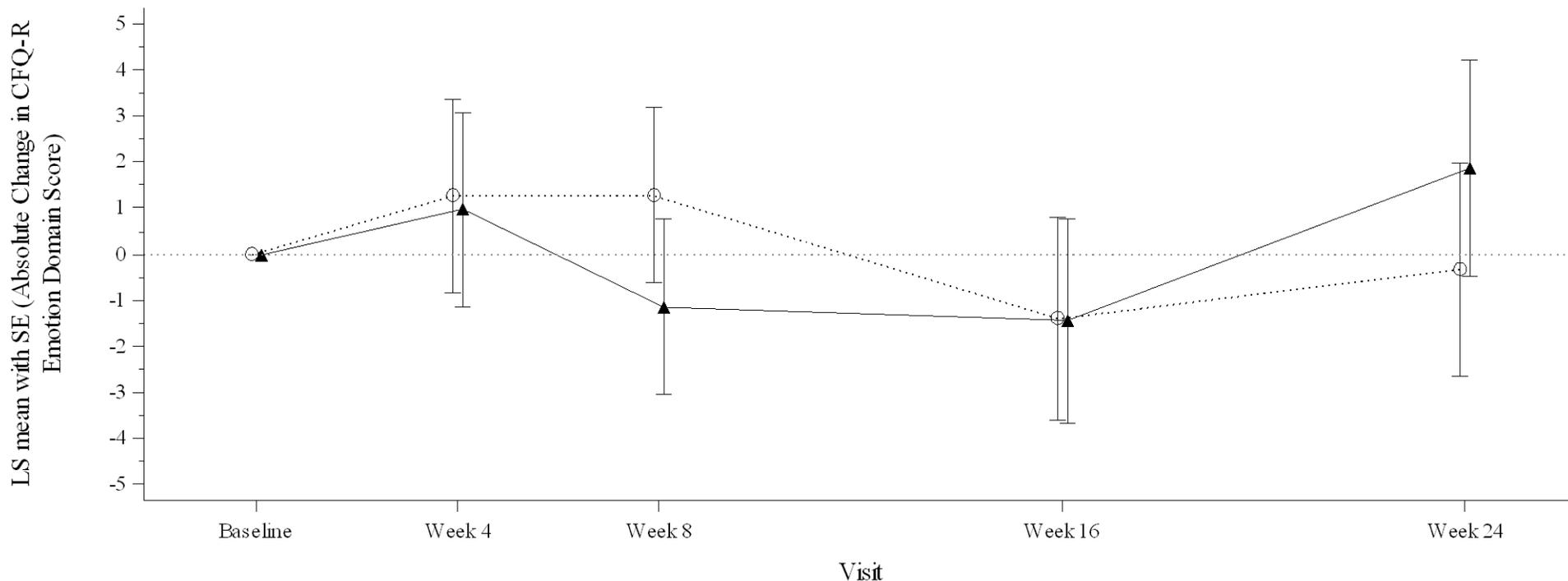
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Sex = Female



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
- LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

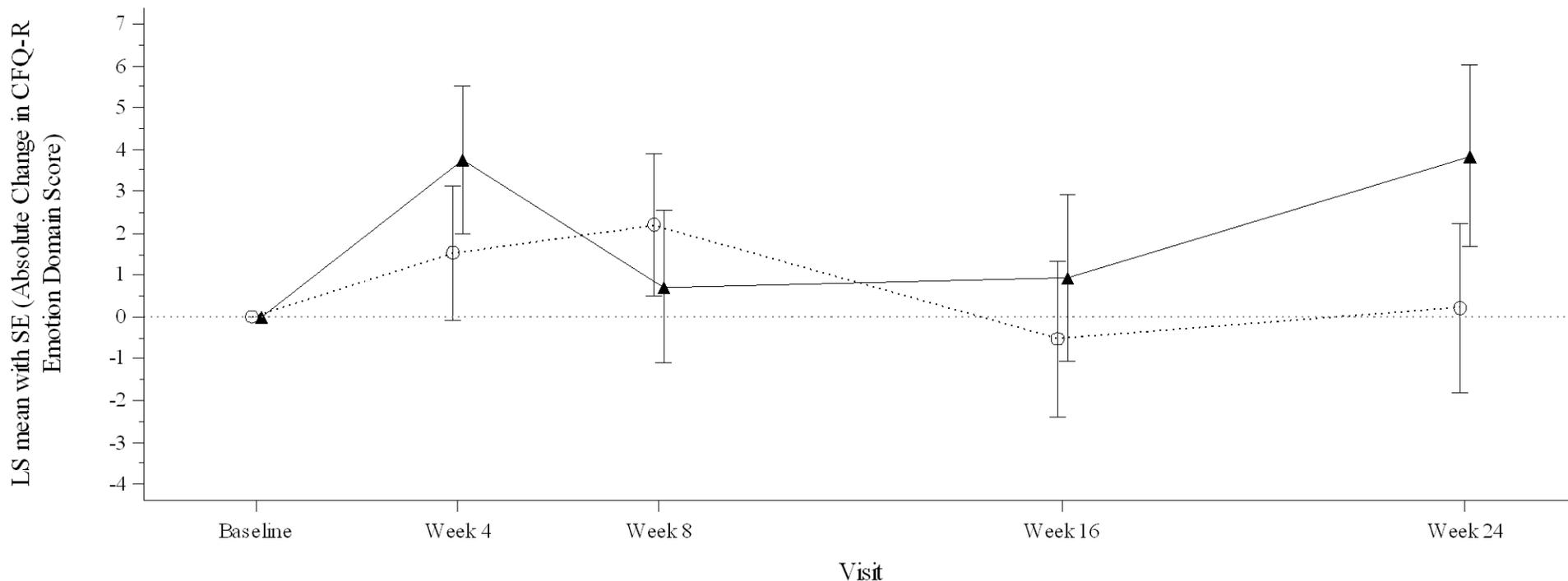
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Region = Europe



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

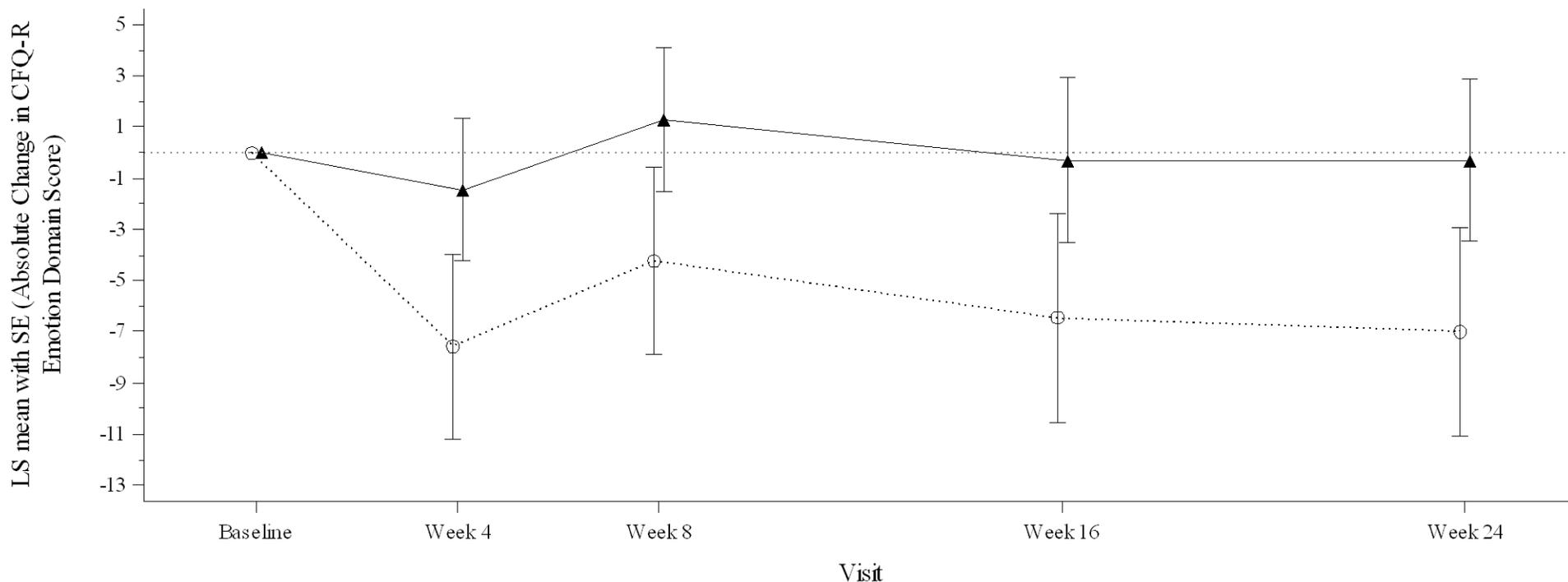
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



Number of patients at each visit:

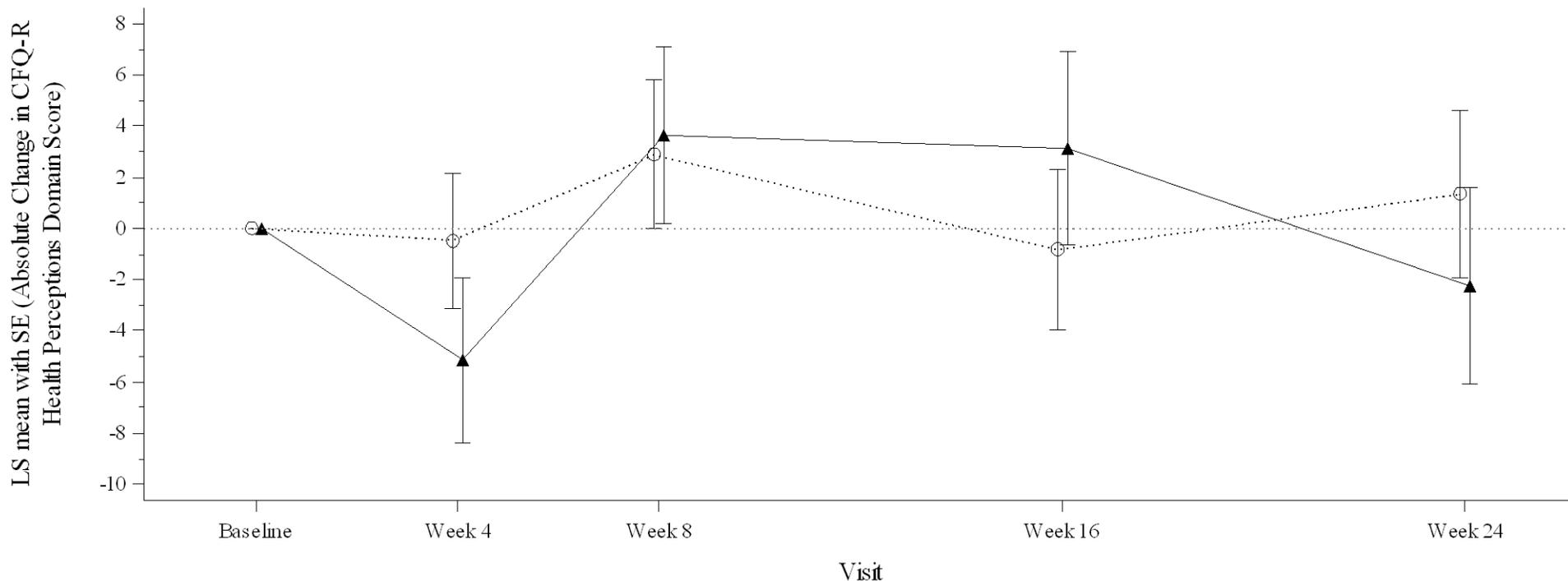
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



Number of patients at each visit:

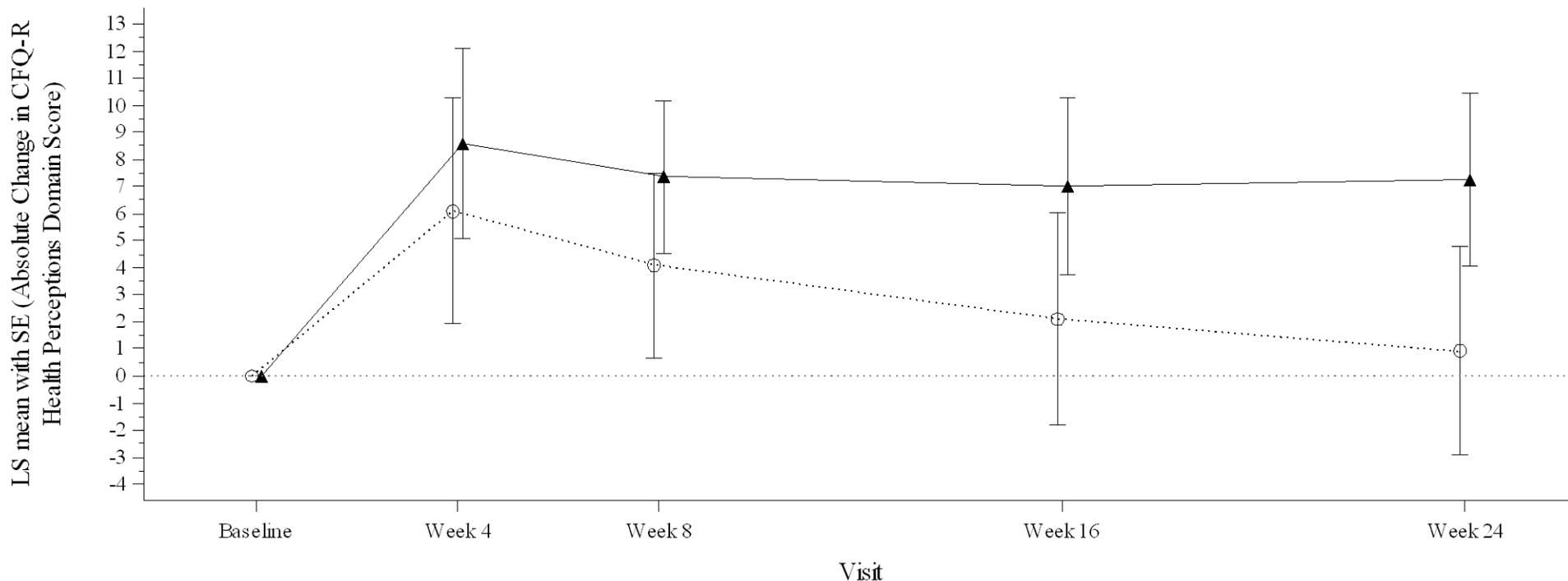
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



Number of patients at each visit:

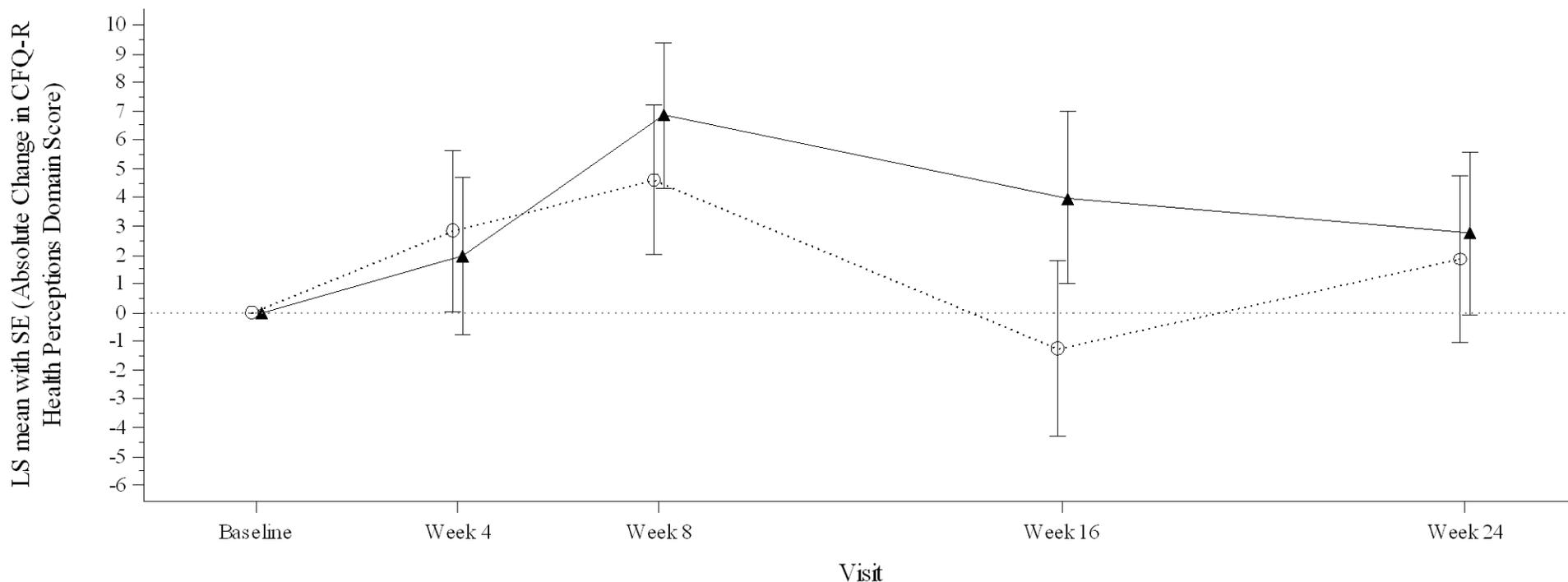
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Body weight at screening <30 kg



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

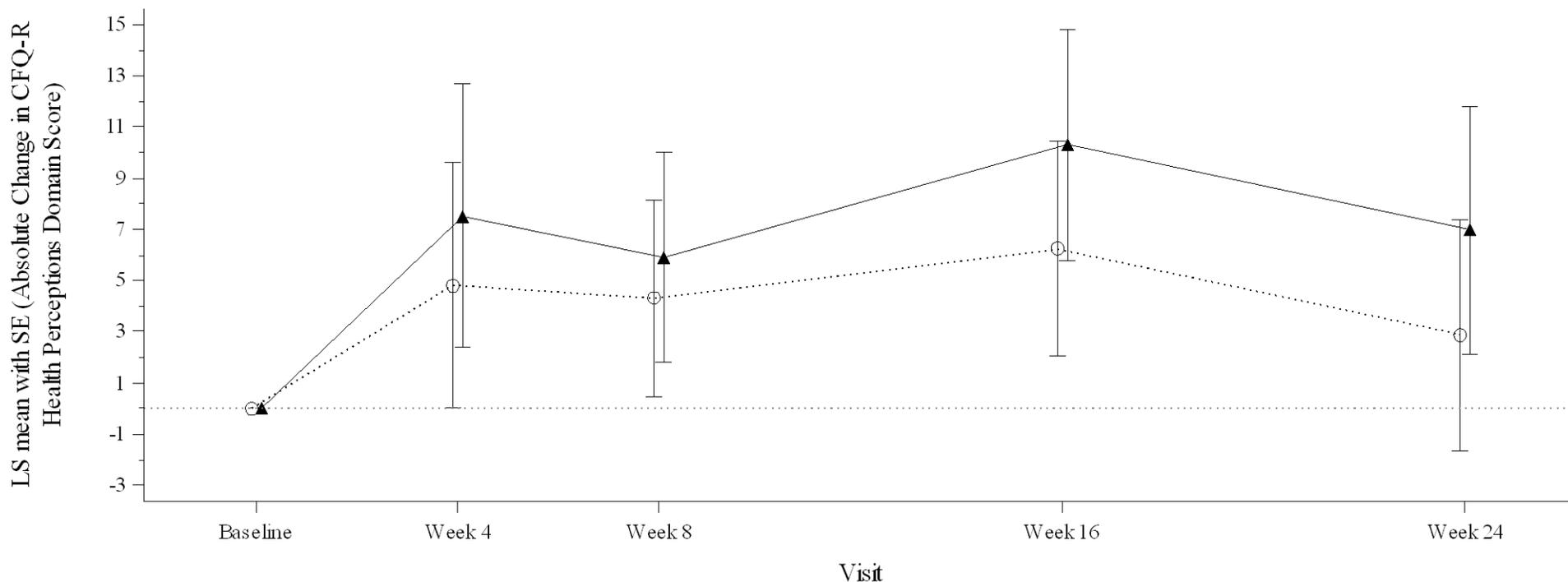
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Health Perceptions

Body weight at screening ≥ 30 kg



Number of patients at each visit:

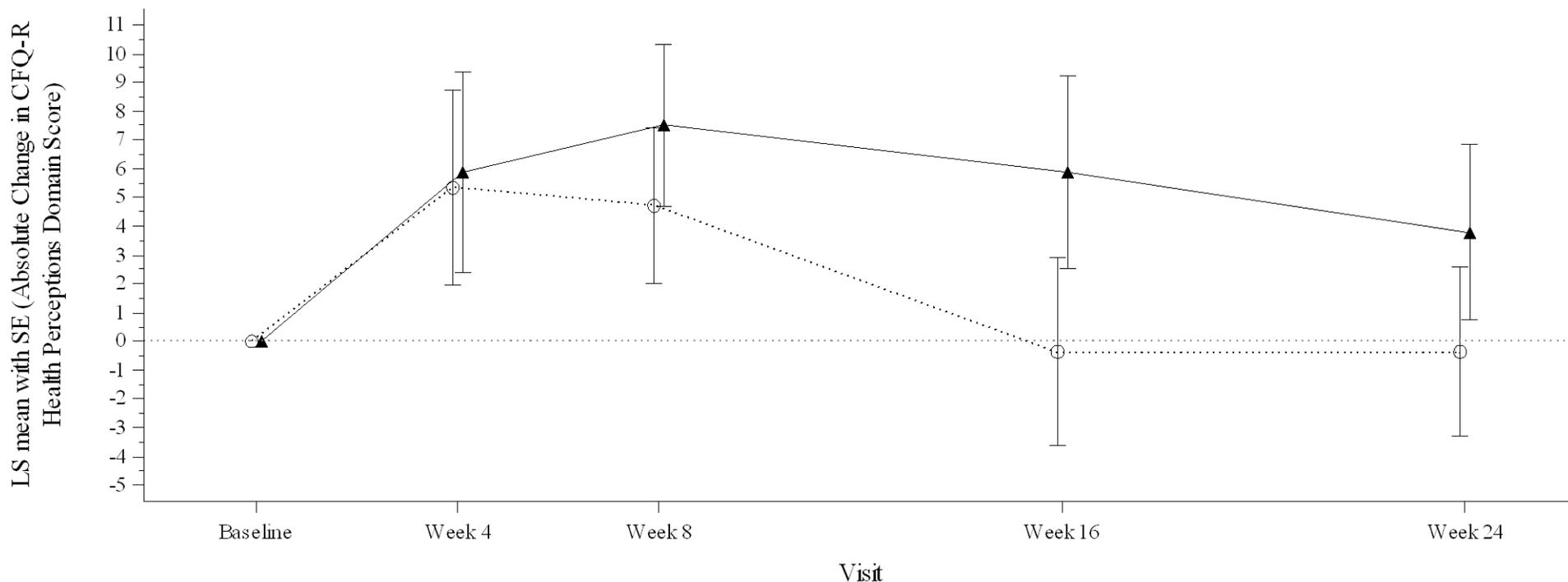
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 LCI_{2.5} at screening <10



Number of patients at each visit:

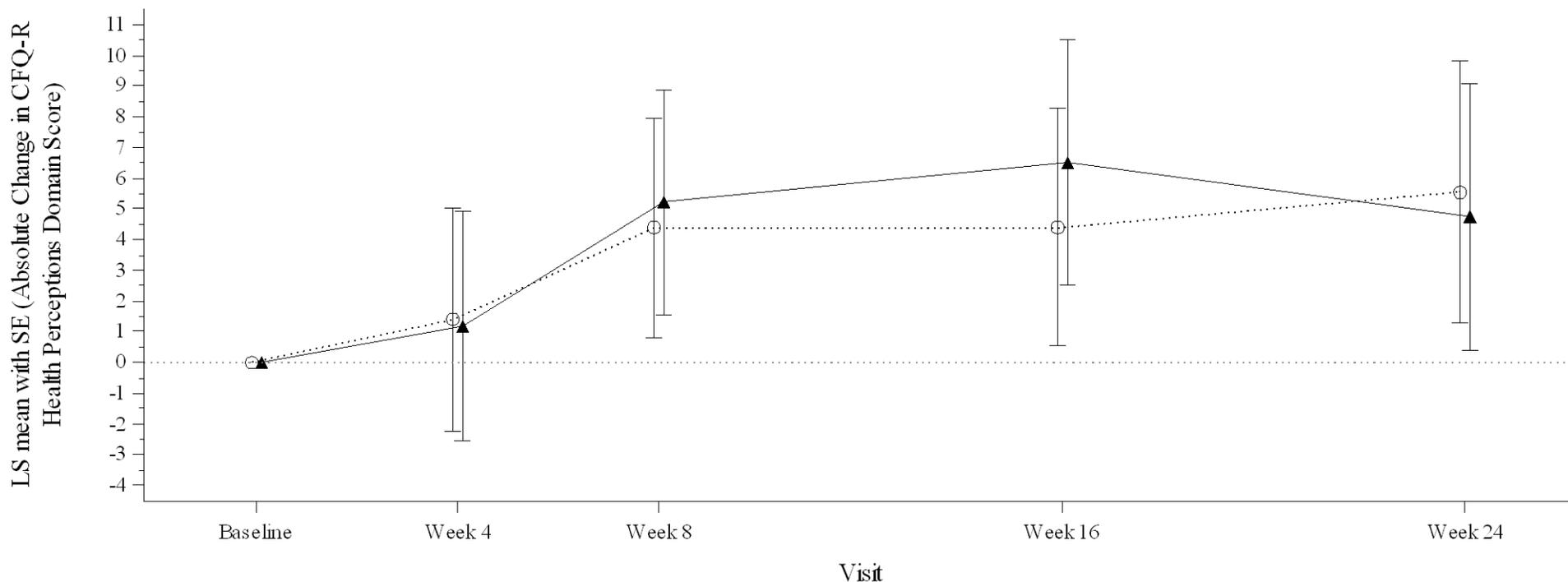
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 LCI_{2.5} at screening ≥10



Number of patients at each visit:

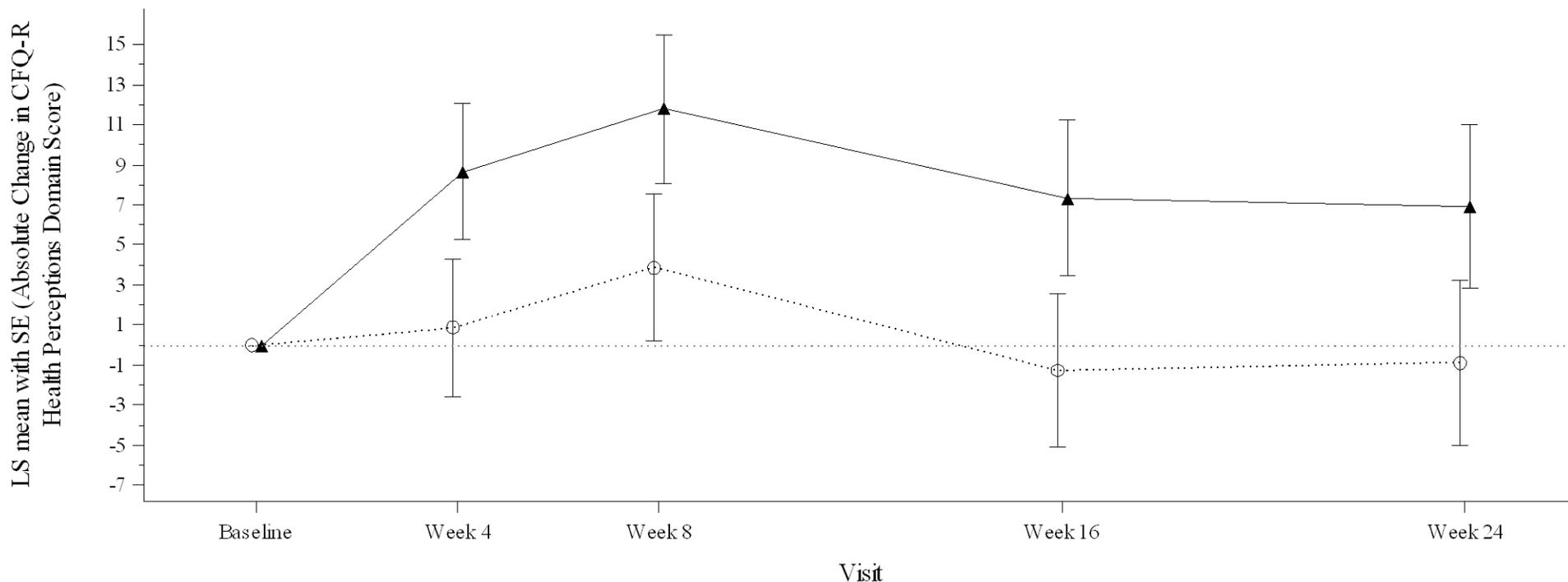
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Male



Number of patients at each visit:

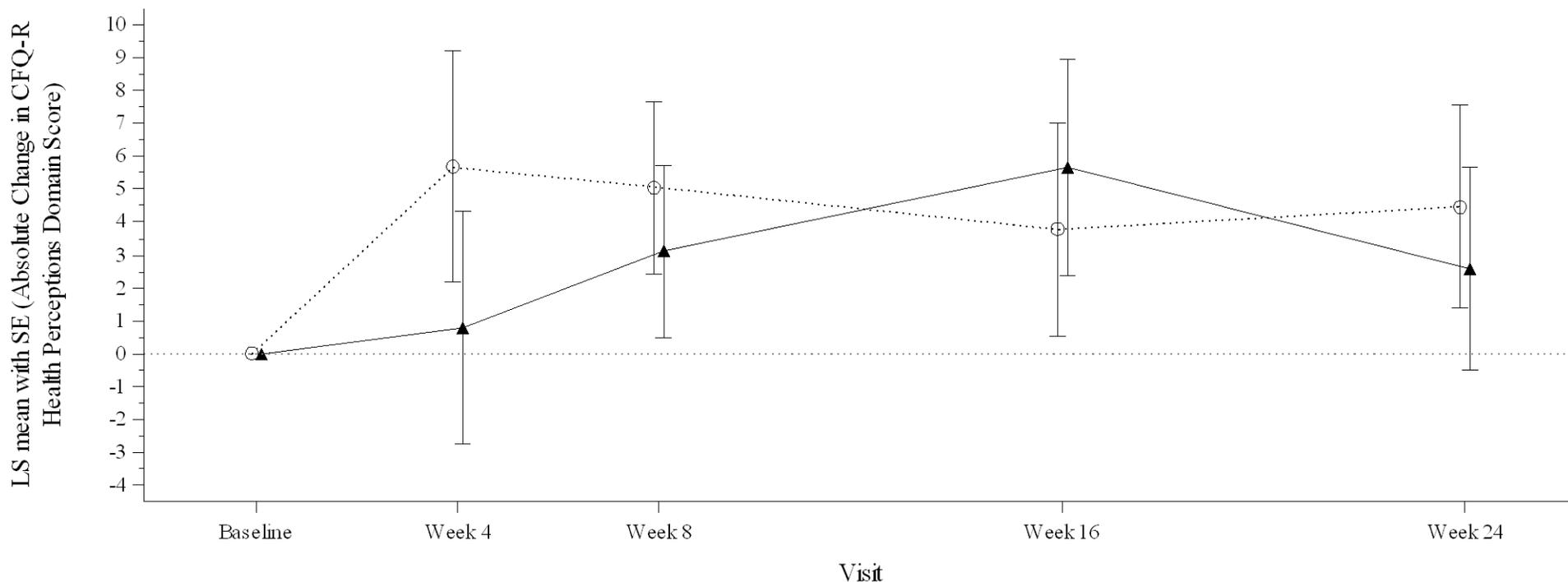
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Sex = Female



Number of patients at each visit:

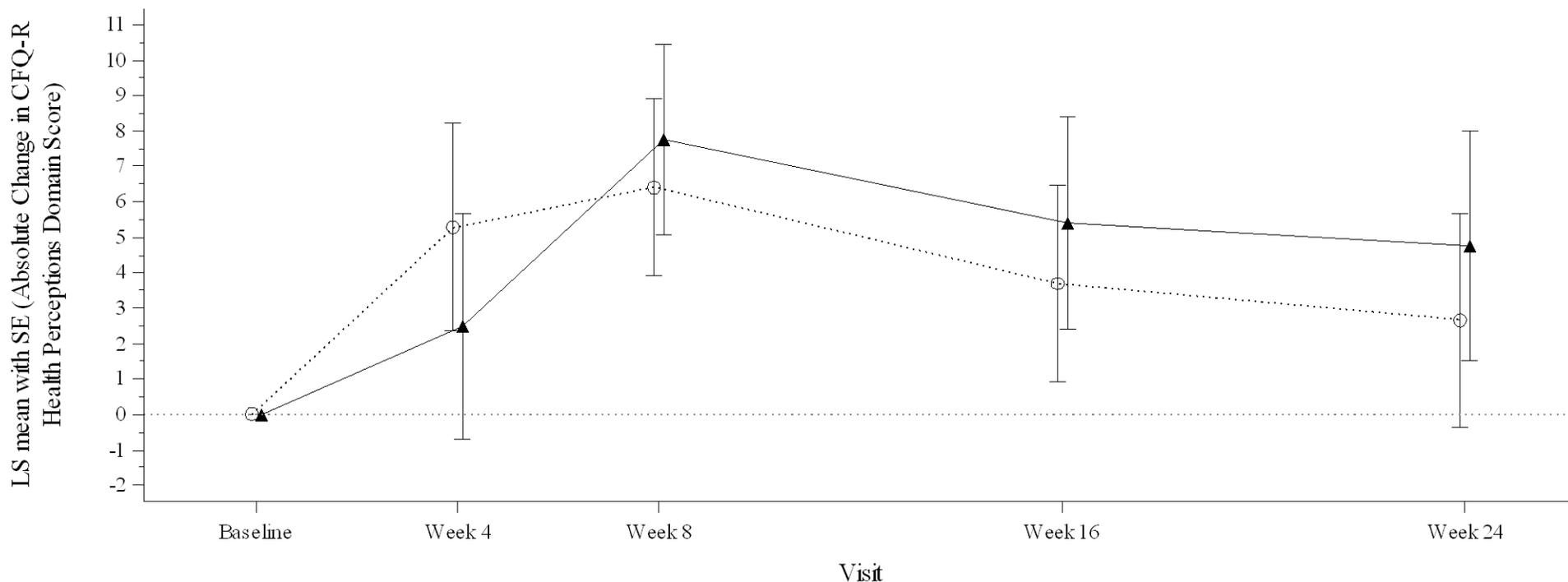
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Region = Europe



Number of patients at each visit:

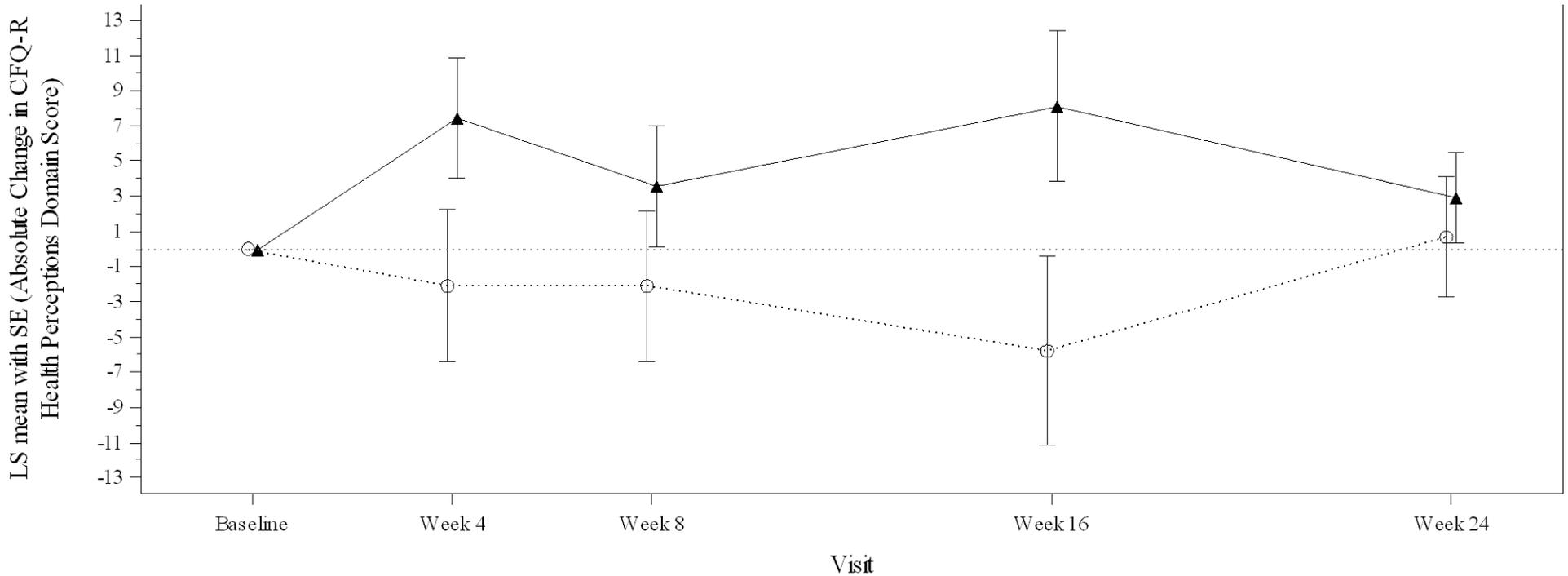
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Health Perceptions
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



Number of patients at each visit:

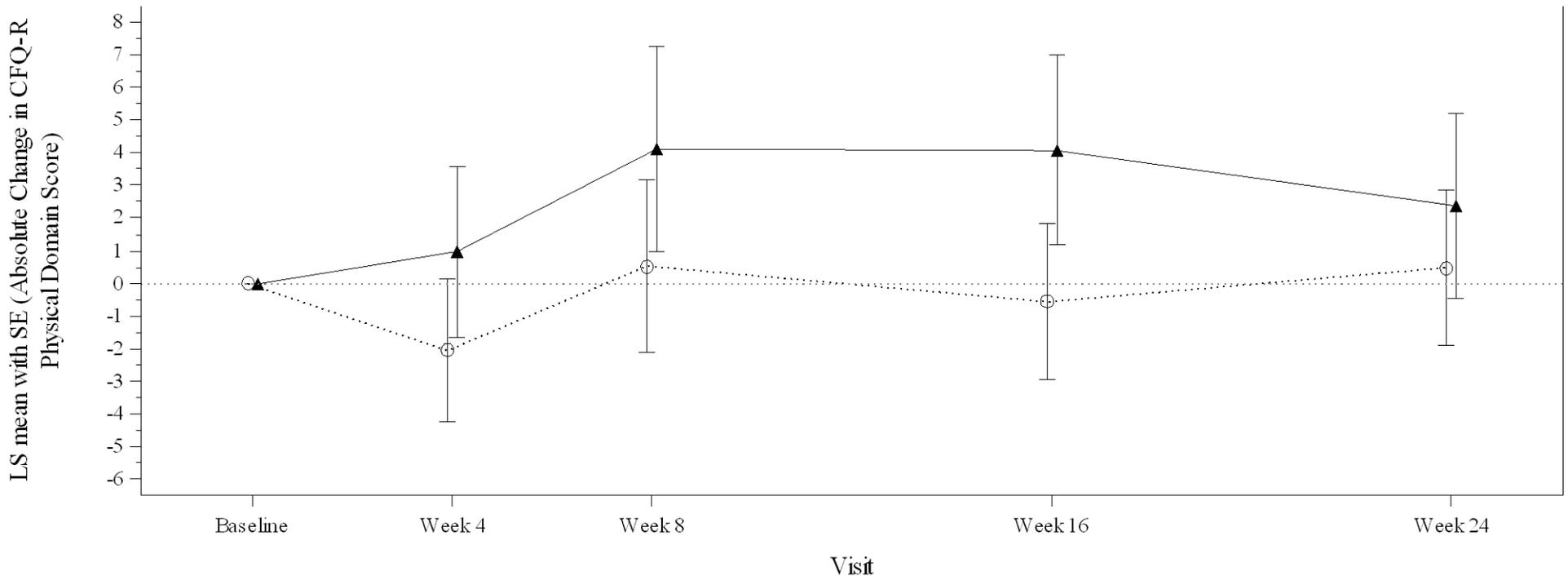
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



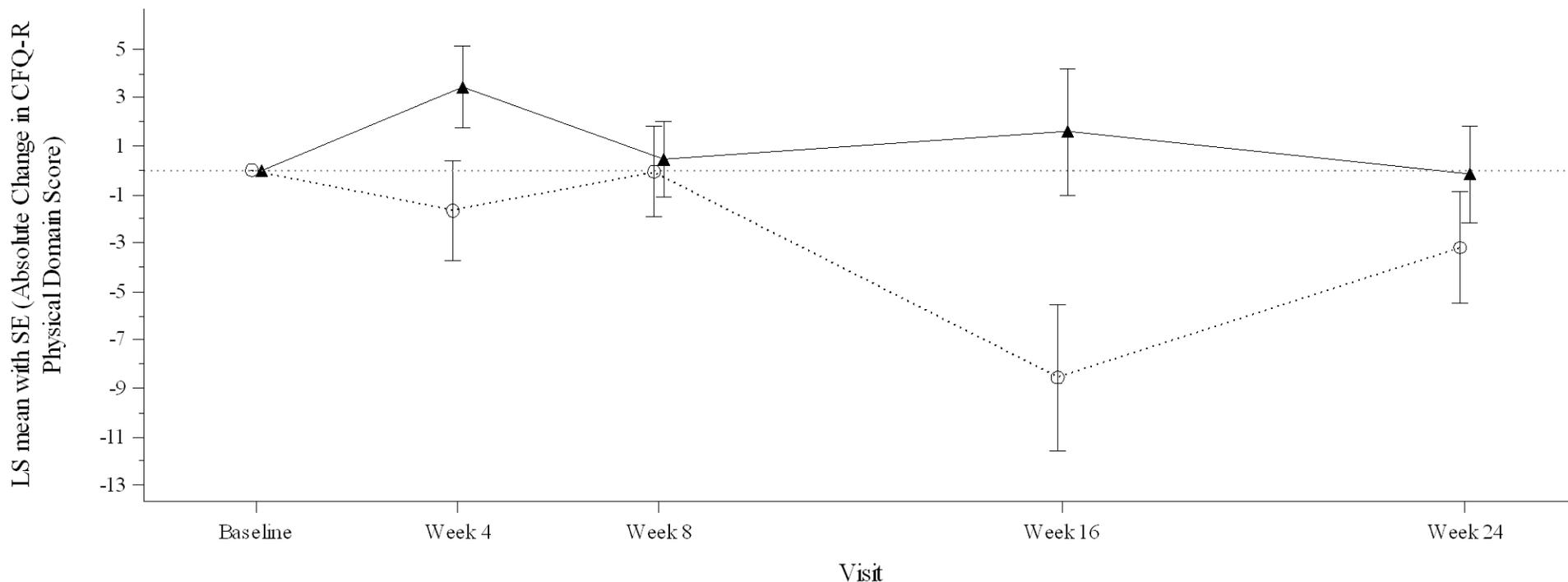
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

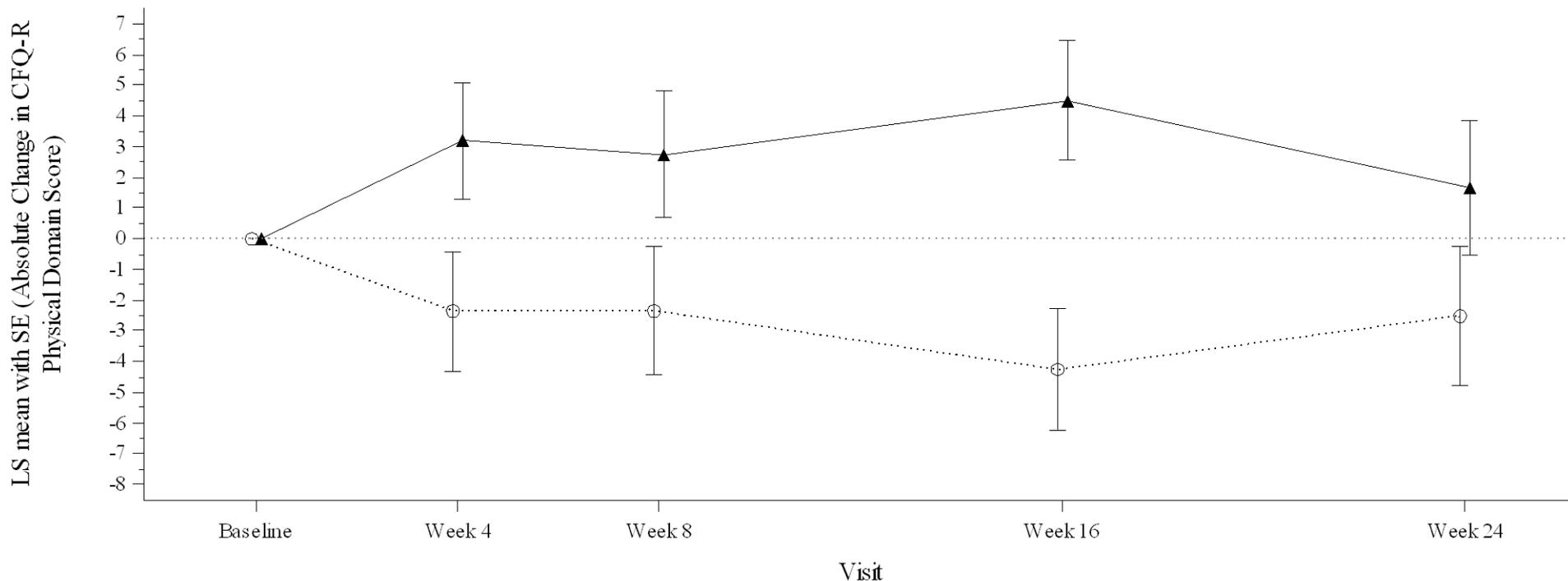
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Physical

Body weight at screening <30 kg



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

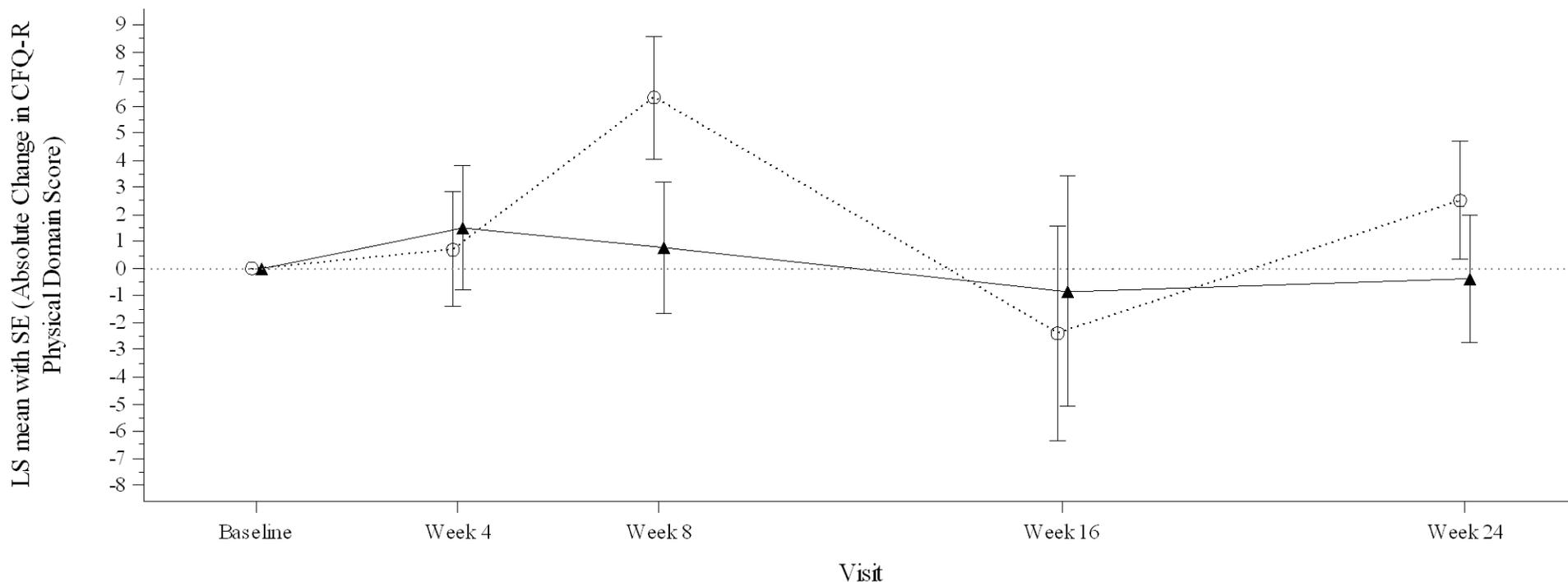
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Physical

Body weight at screening ≥ 30 kg



Number of patients at each visit:

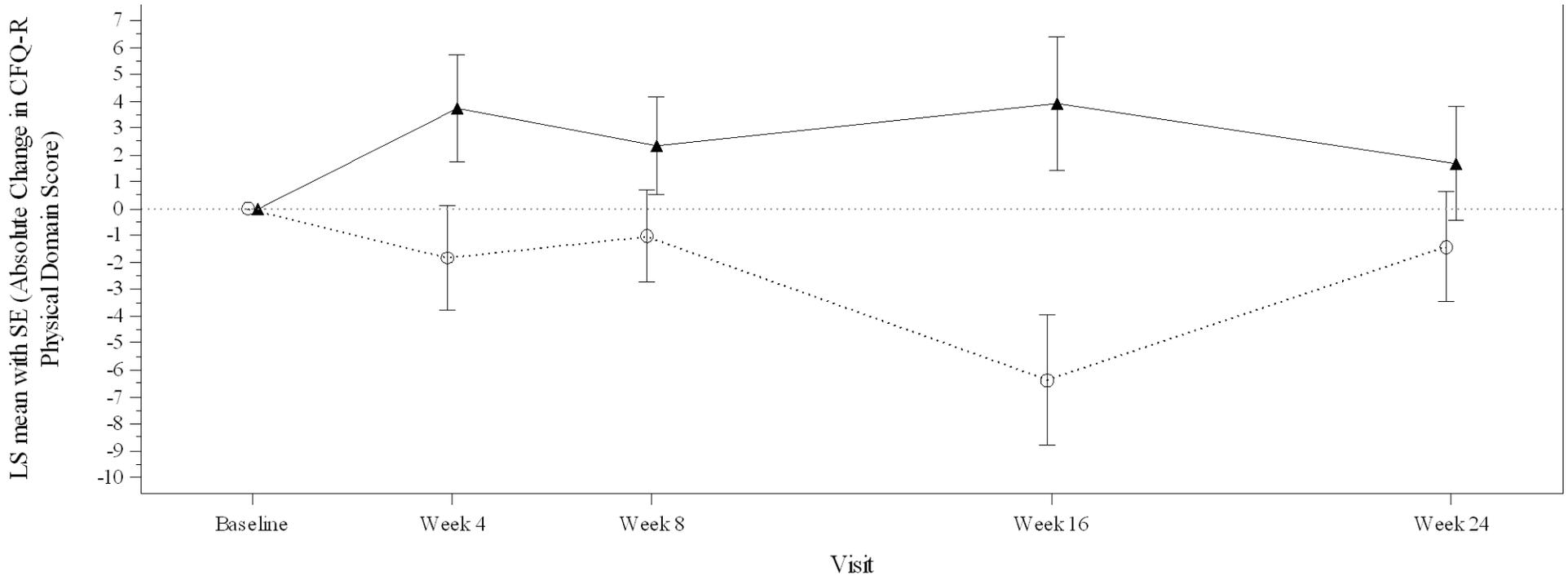
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 LCI_{2.5} at screening <10



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

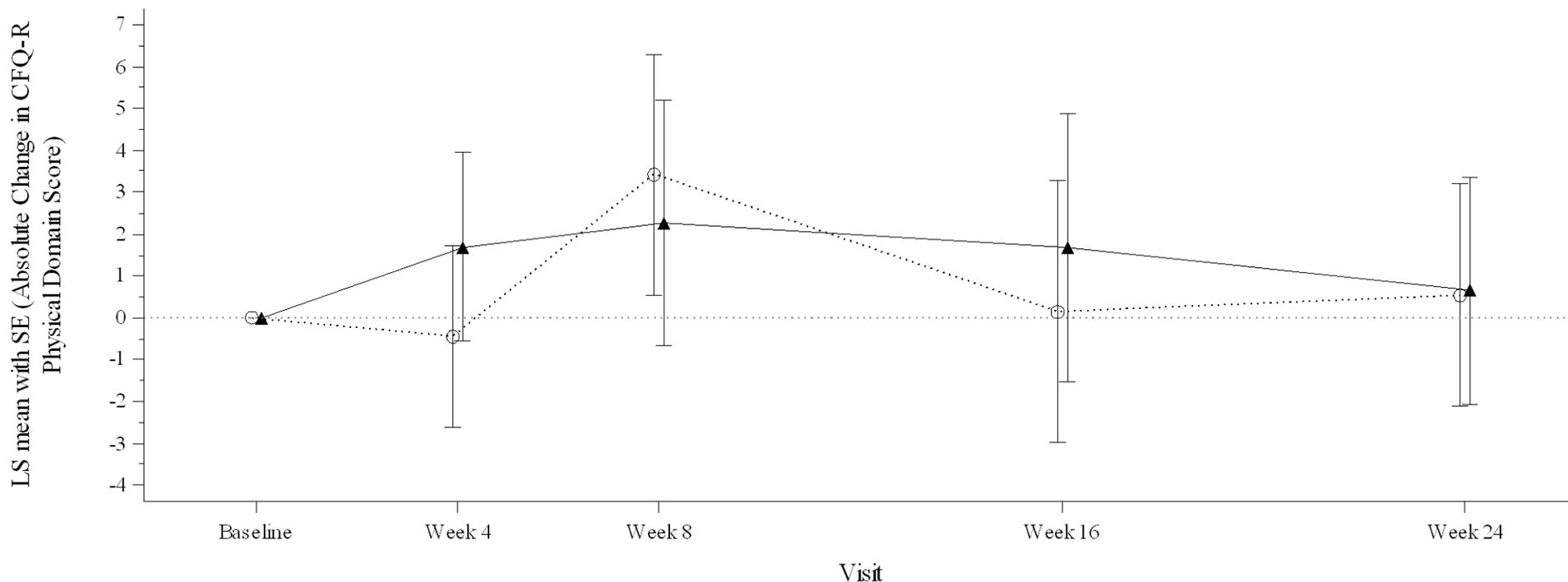
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Physical

LCI_{2.5} at screening ≥10



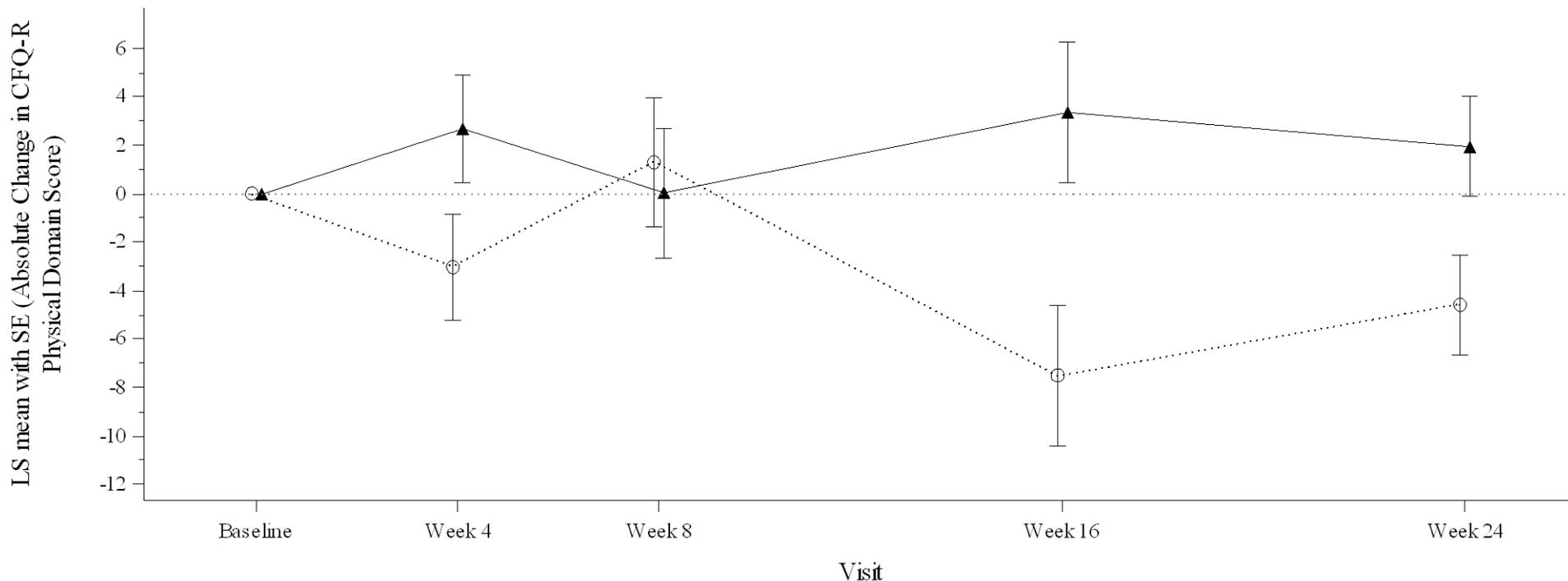
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex = Male



Number of patients at each visit:

Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

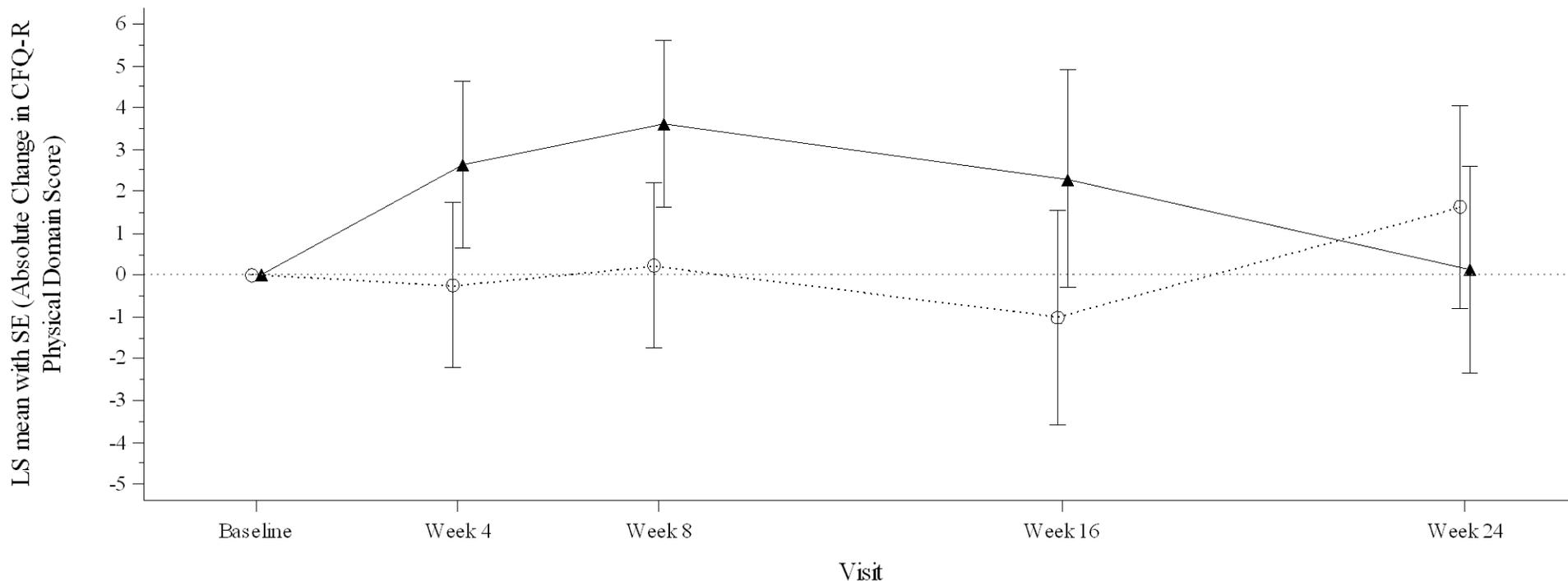
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Physical

Sex = Female



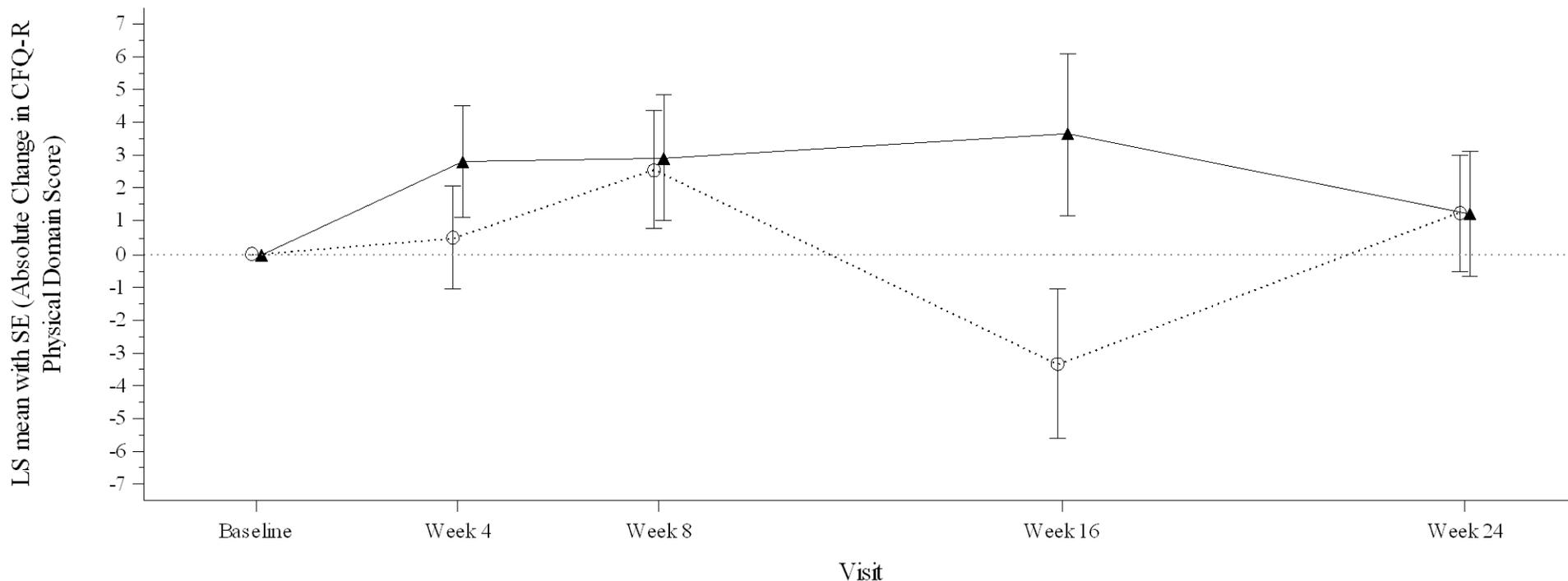
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Region = Europe



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

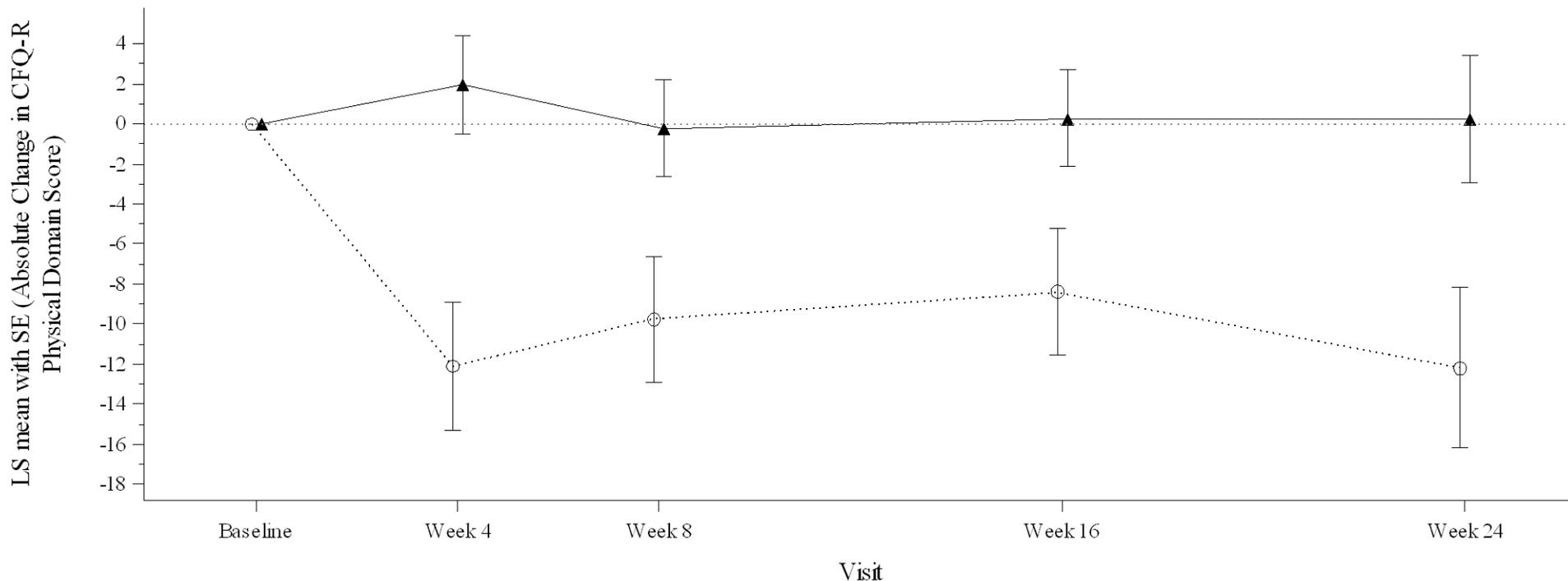
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Physical

Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



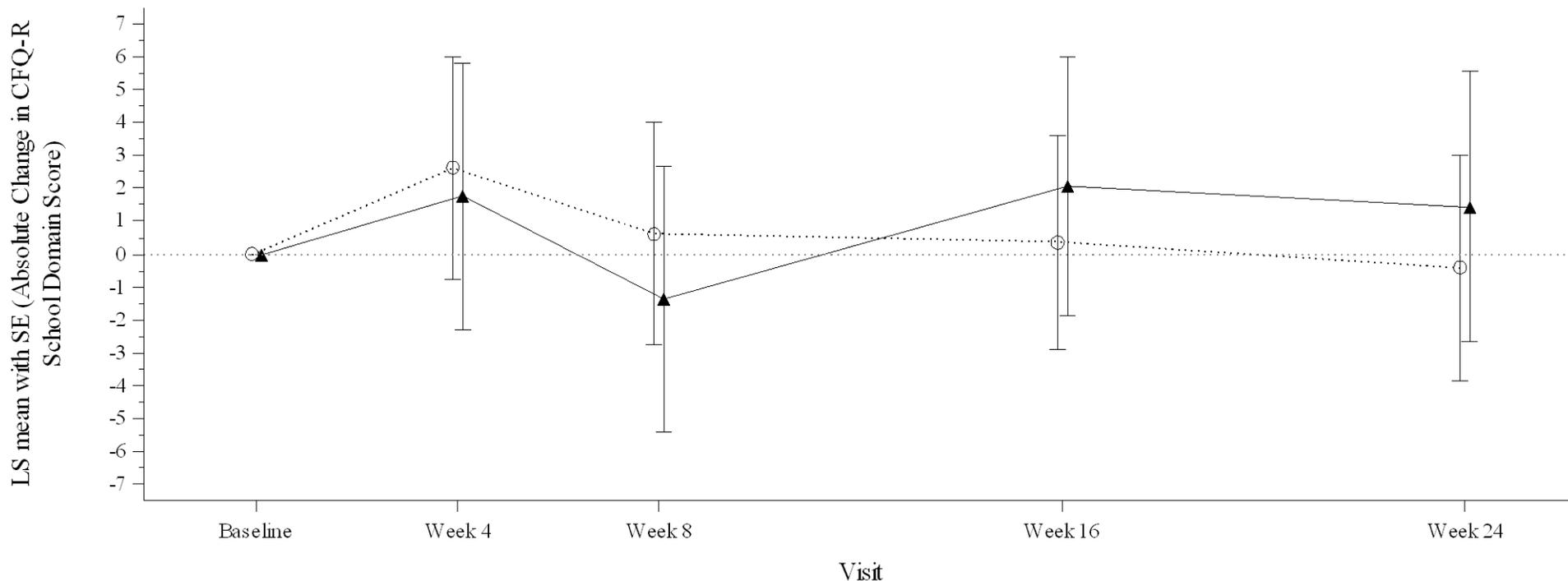
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



Number of patients at each visit:

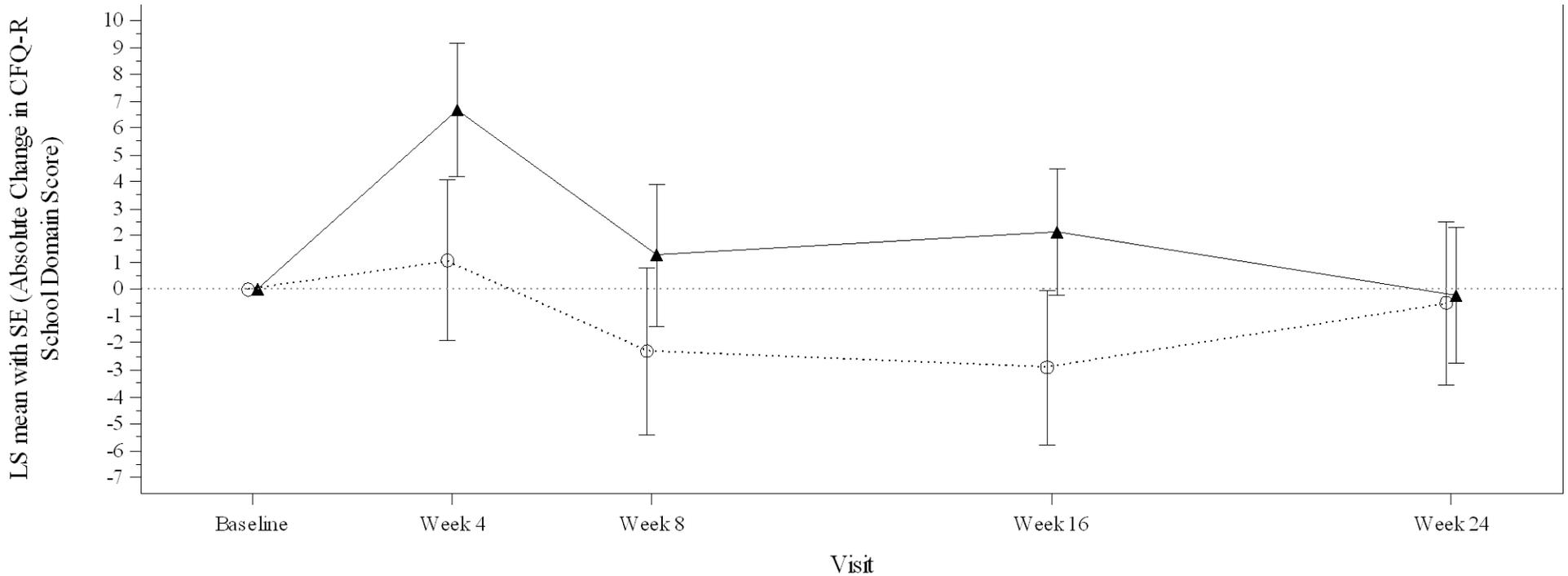
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

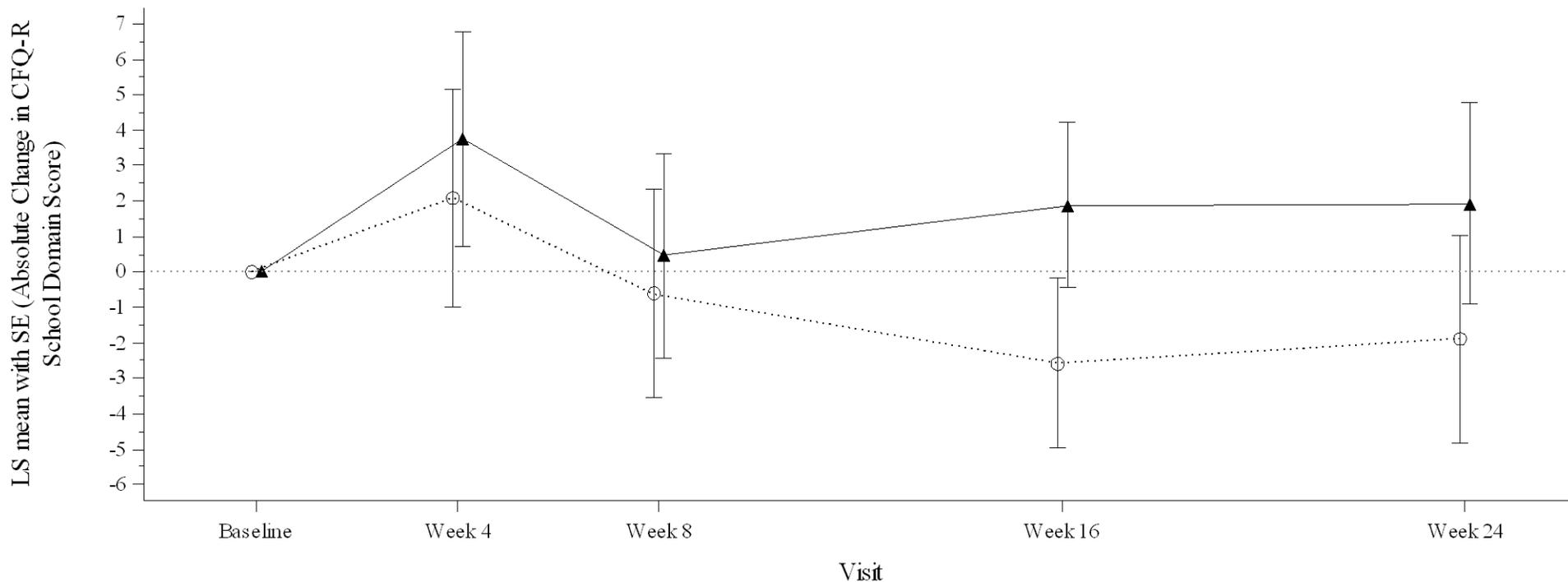
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: School

Body weight at screening <30 kg



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

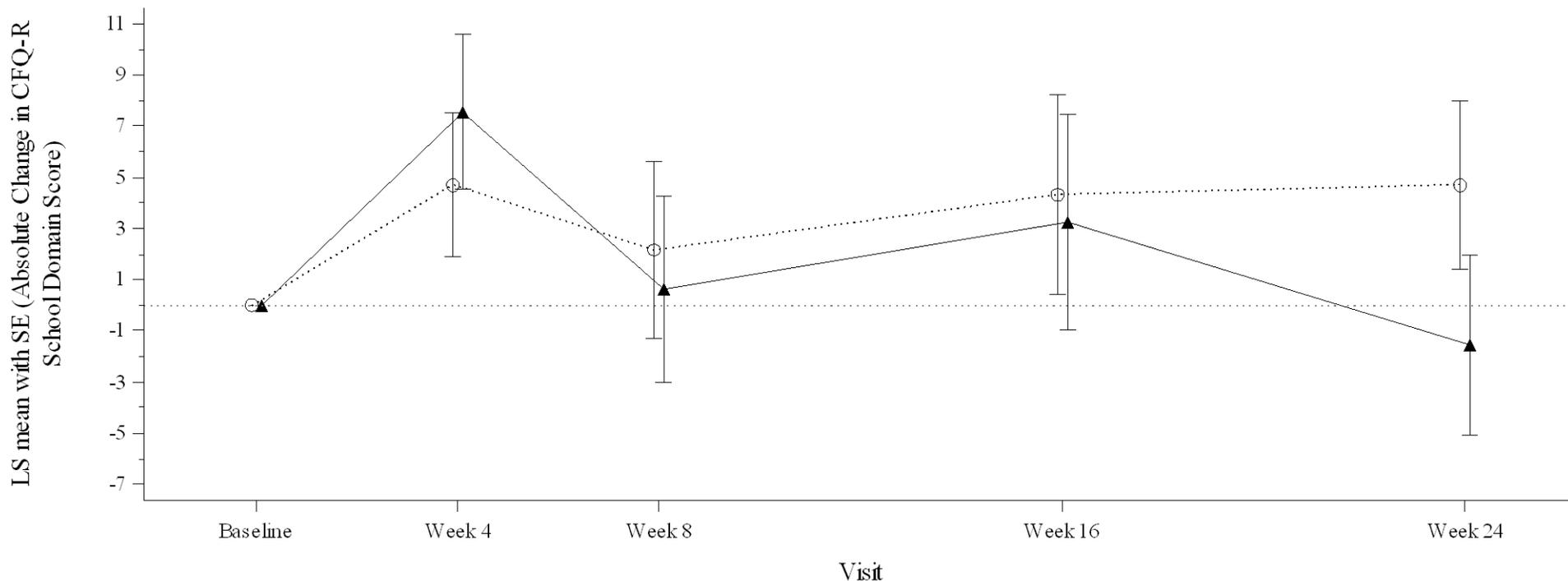
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: School

Body weight at screening ≥ 30 kg



Number of patients at each visit:

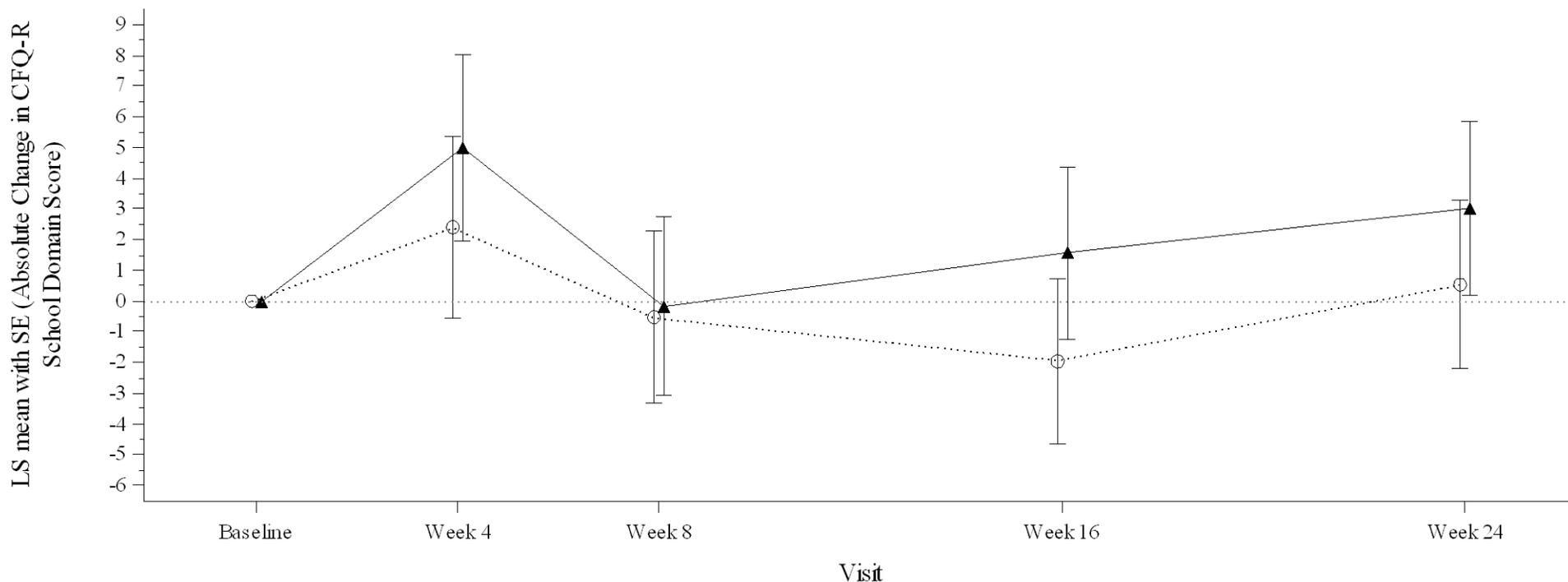
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: School
 LCI_{2.5} at screening <10



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

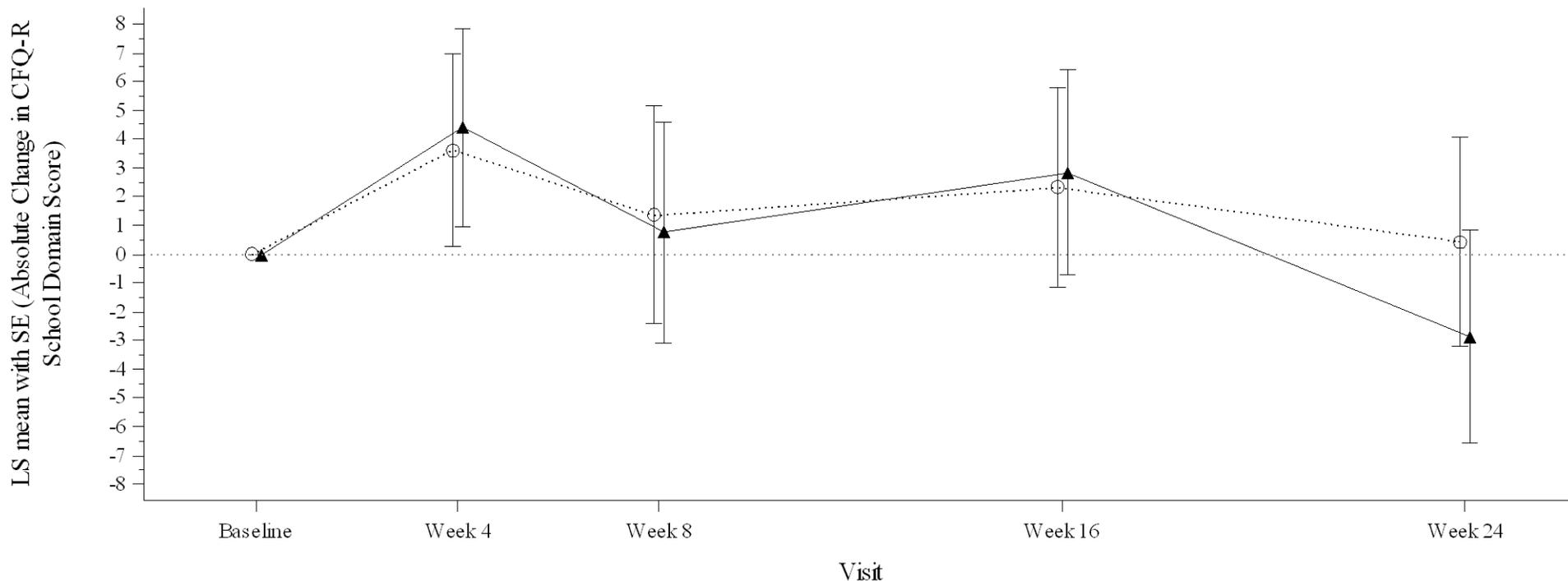
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: School

LCI_{2.5} at screening ≥10



Number of patients at each visit:

Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

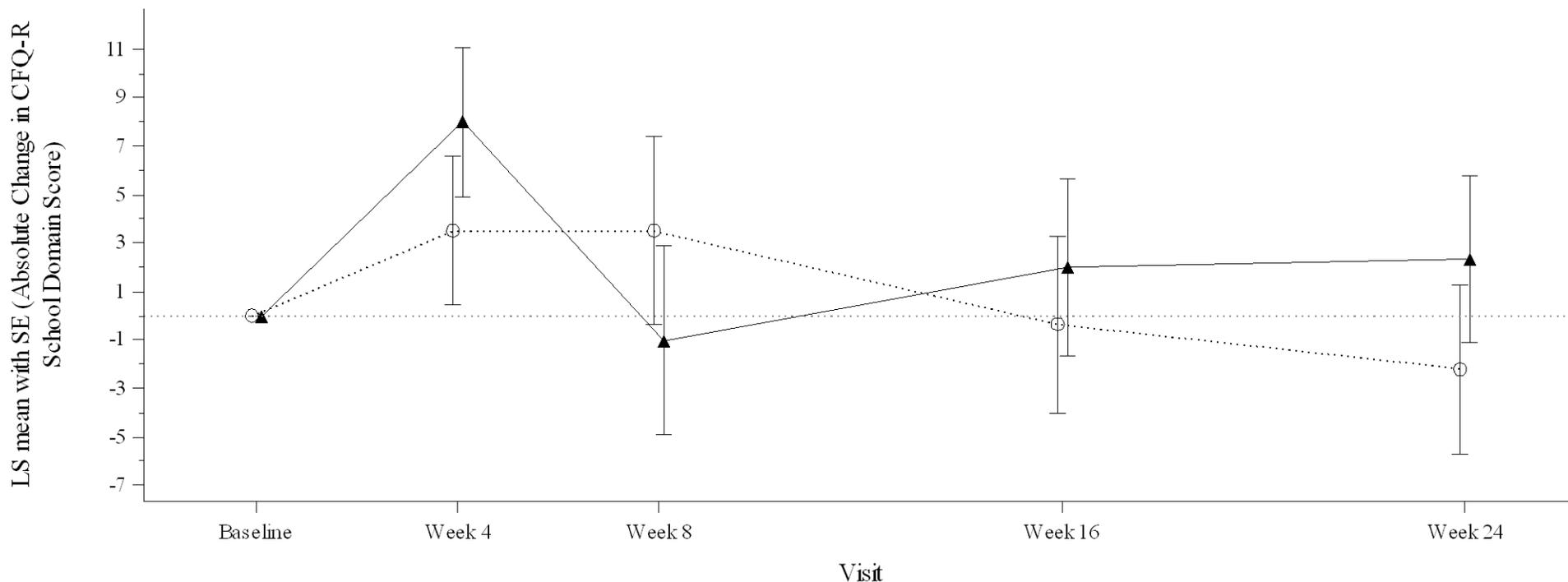
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: School

Sex = Male



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

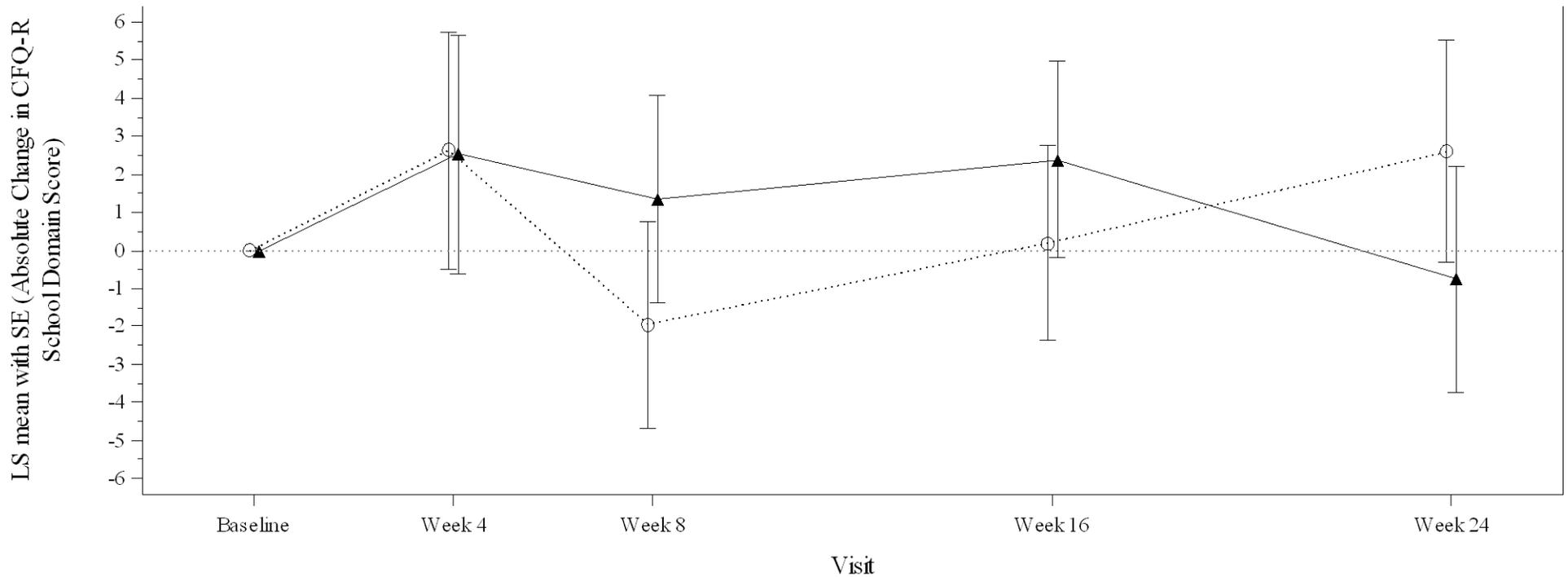
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: School

Sex = Female



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

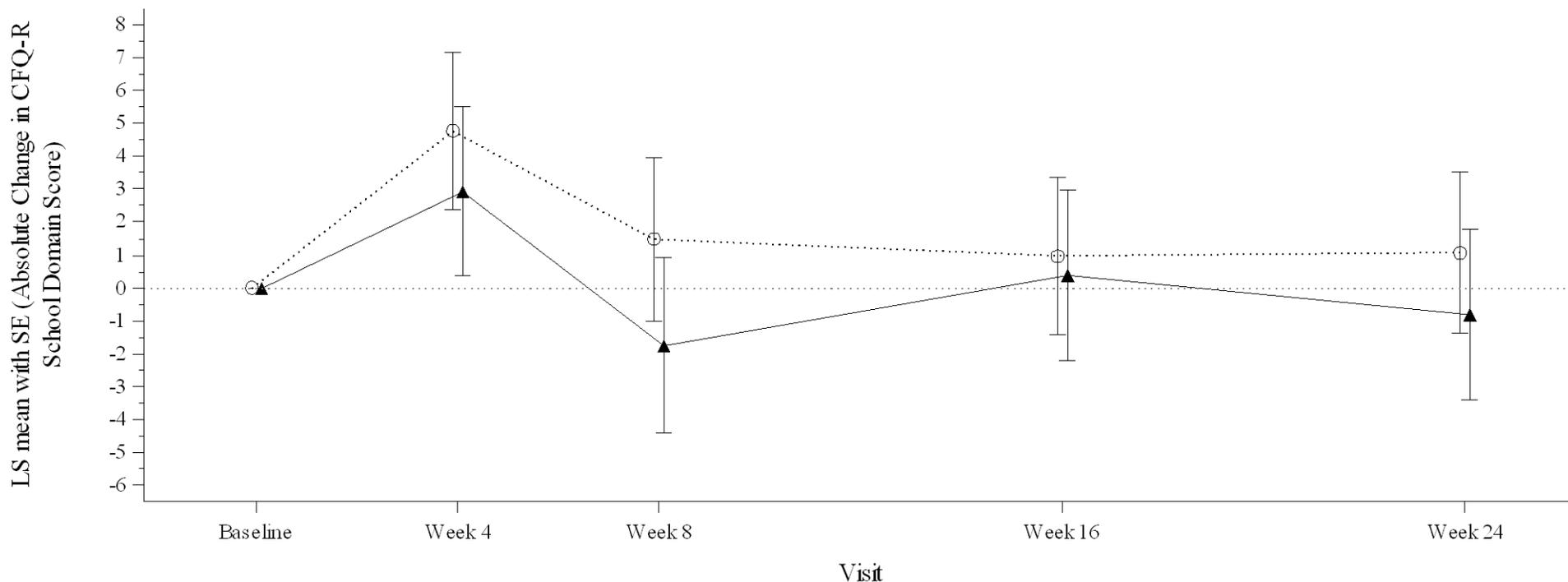
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: School

Region = Europe



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

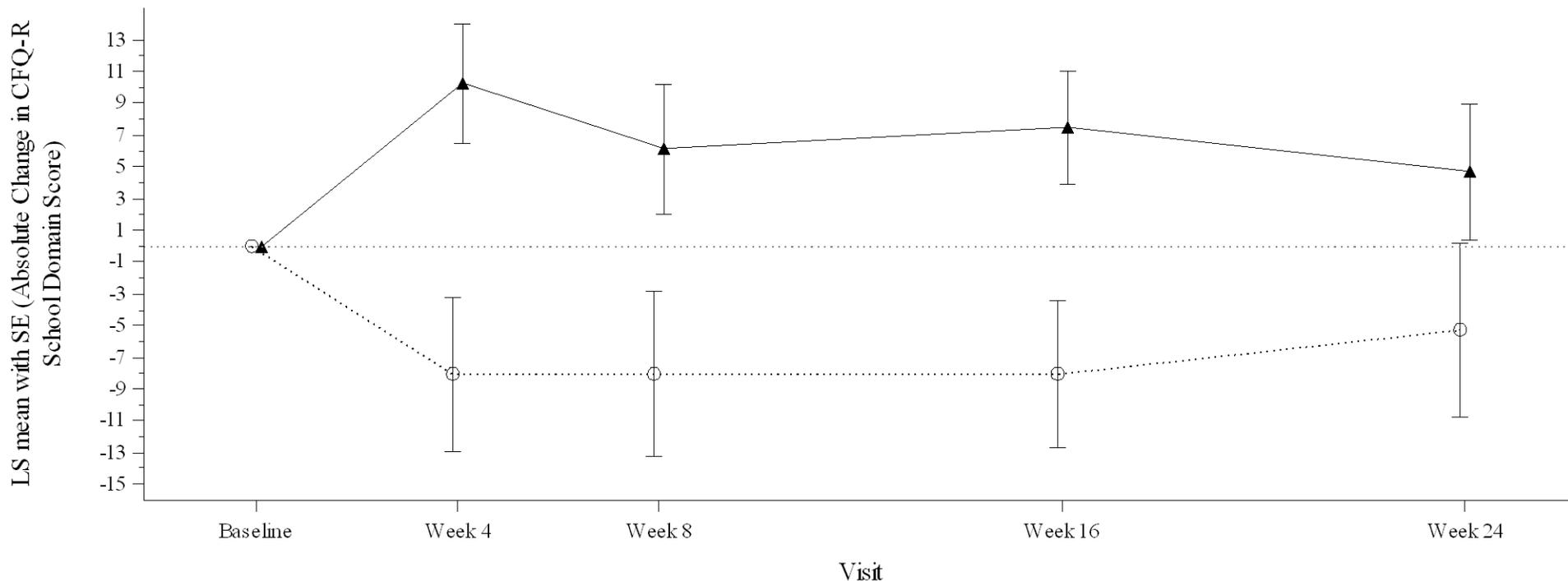
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: School

Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

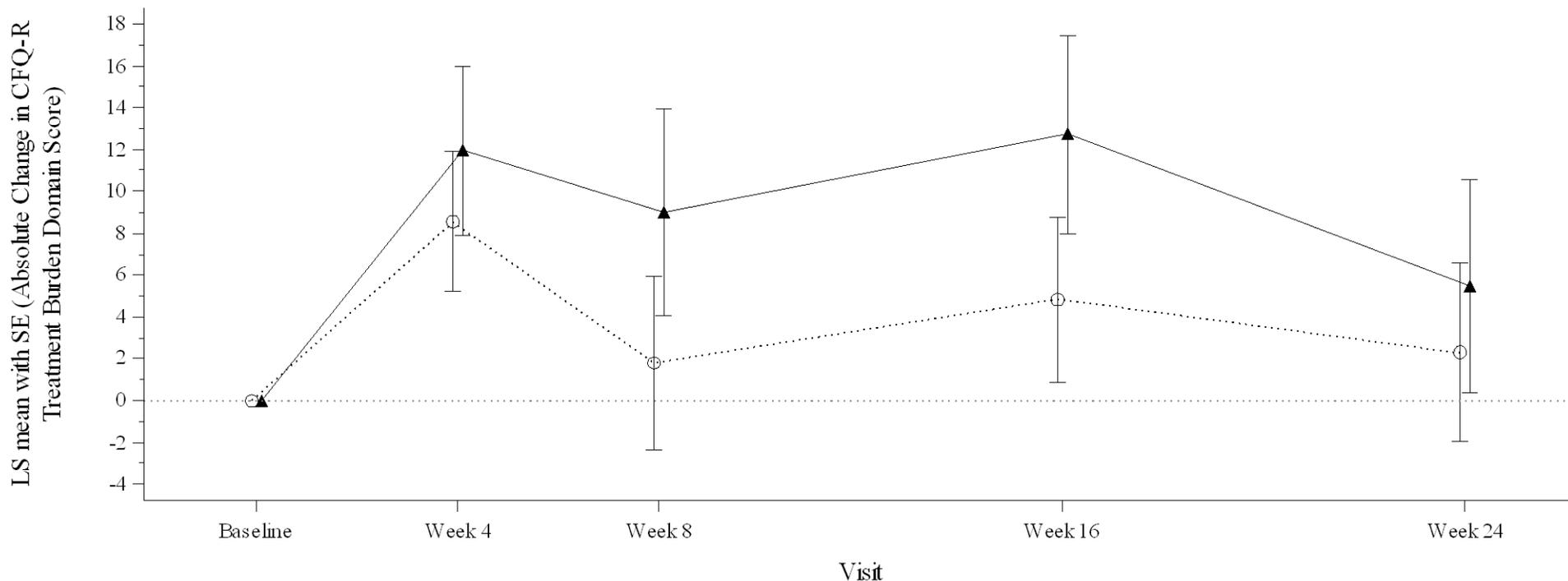
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



Number of patients at each visit:

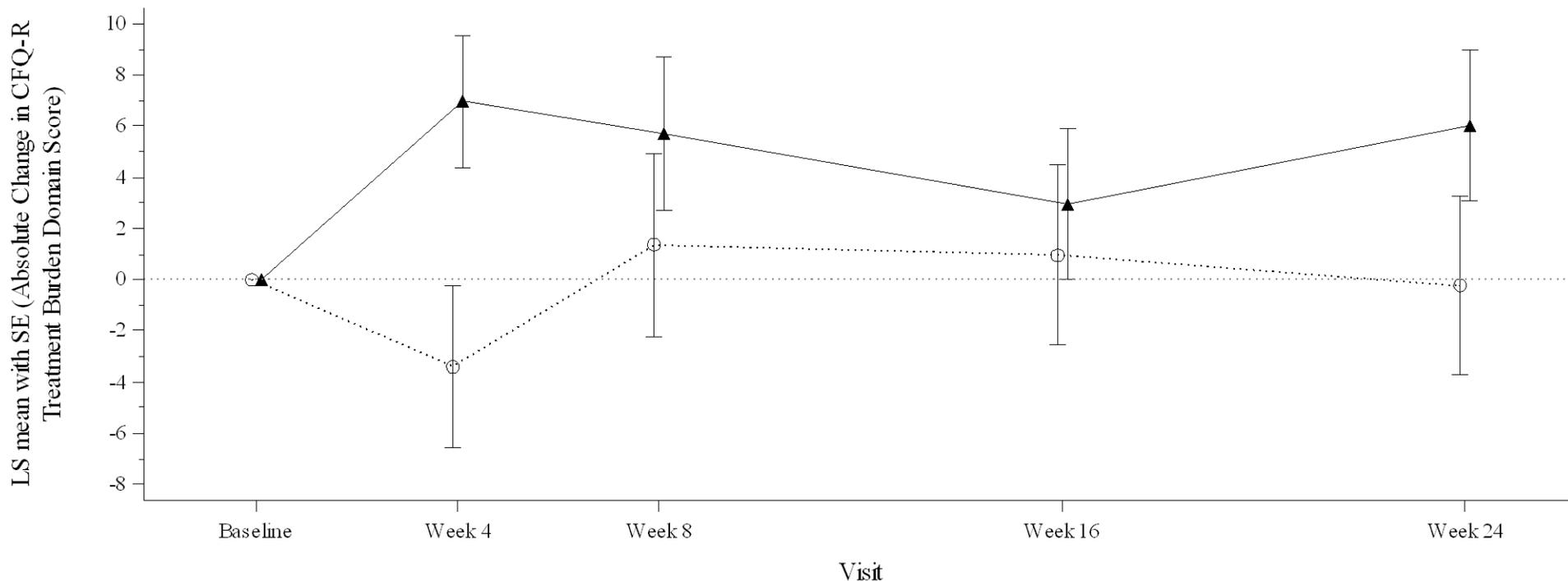
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

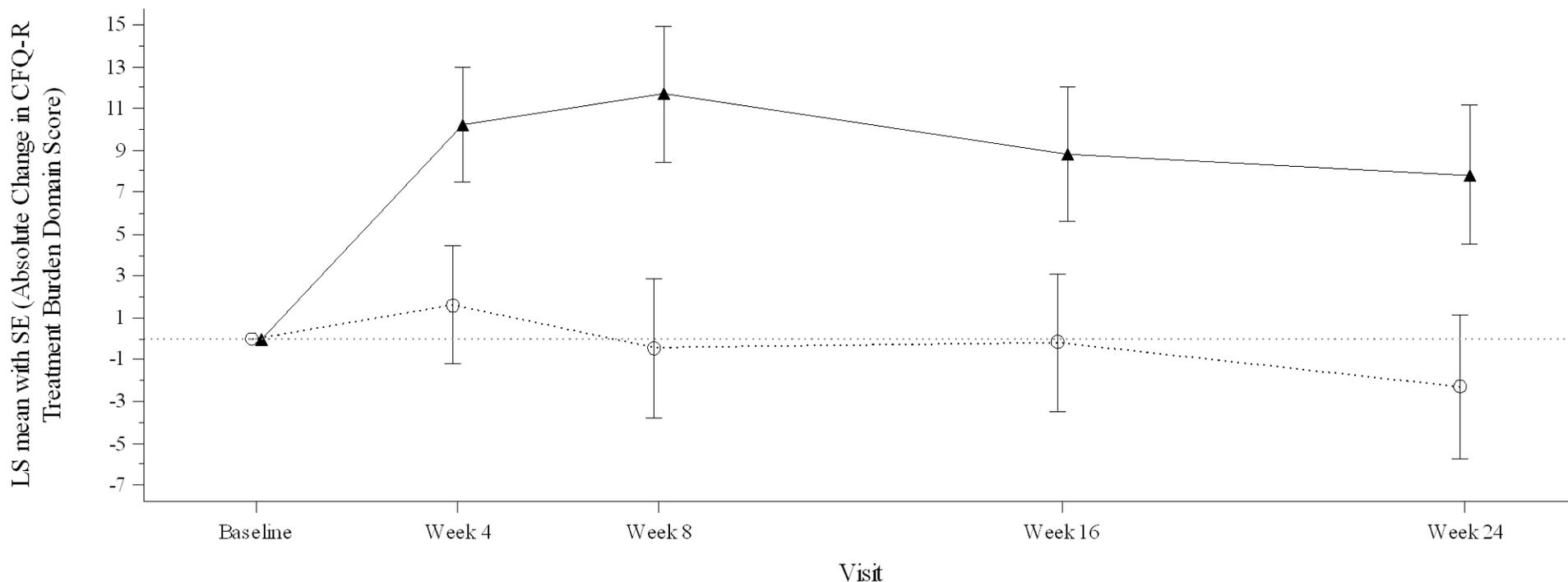
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

Body weight at screening <30 kg



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

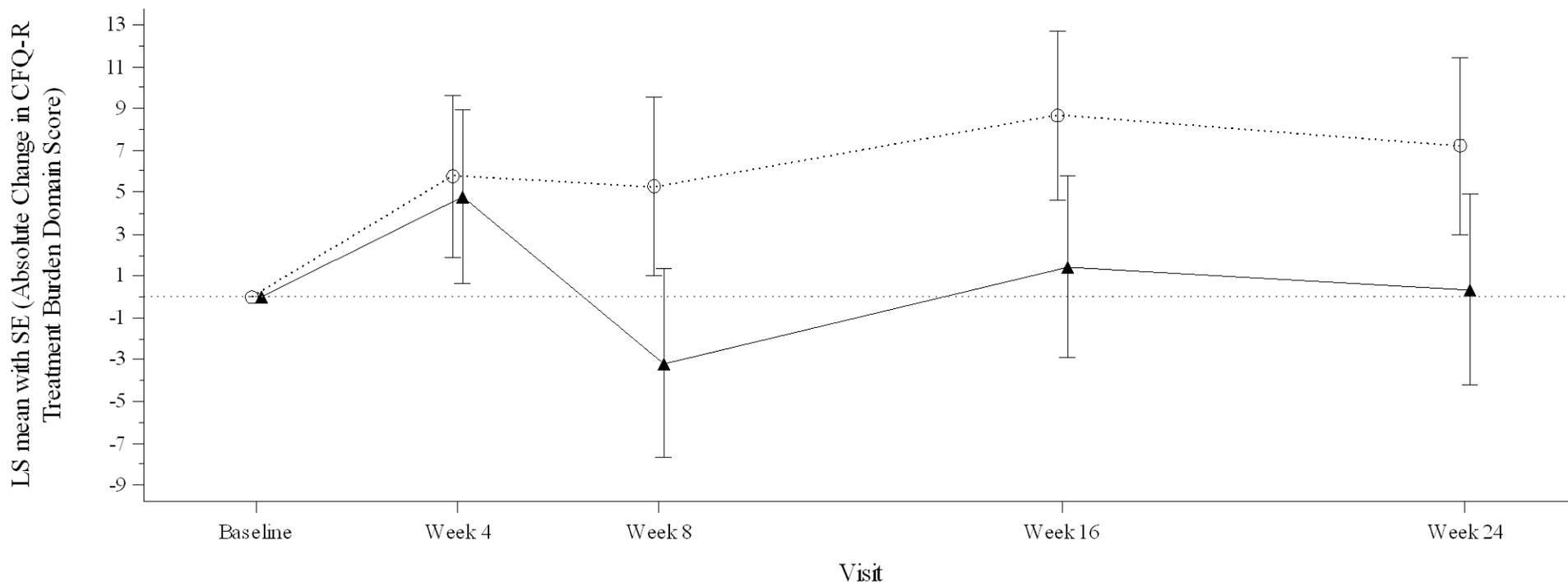
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

Body weight at screening ≥ 30 kg



Number of patients at each visit:

Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

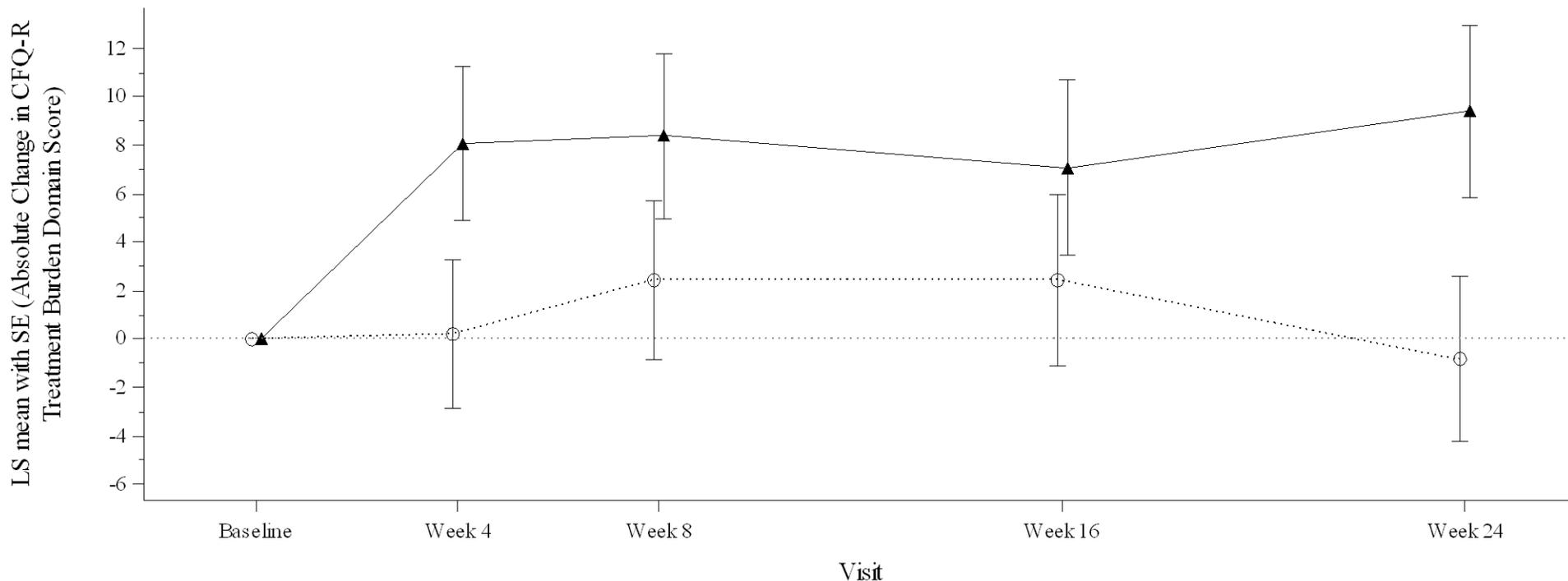
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

LCI_{2.5} at screening <10



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

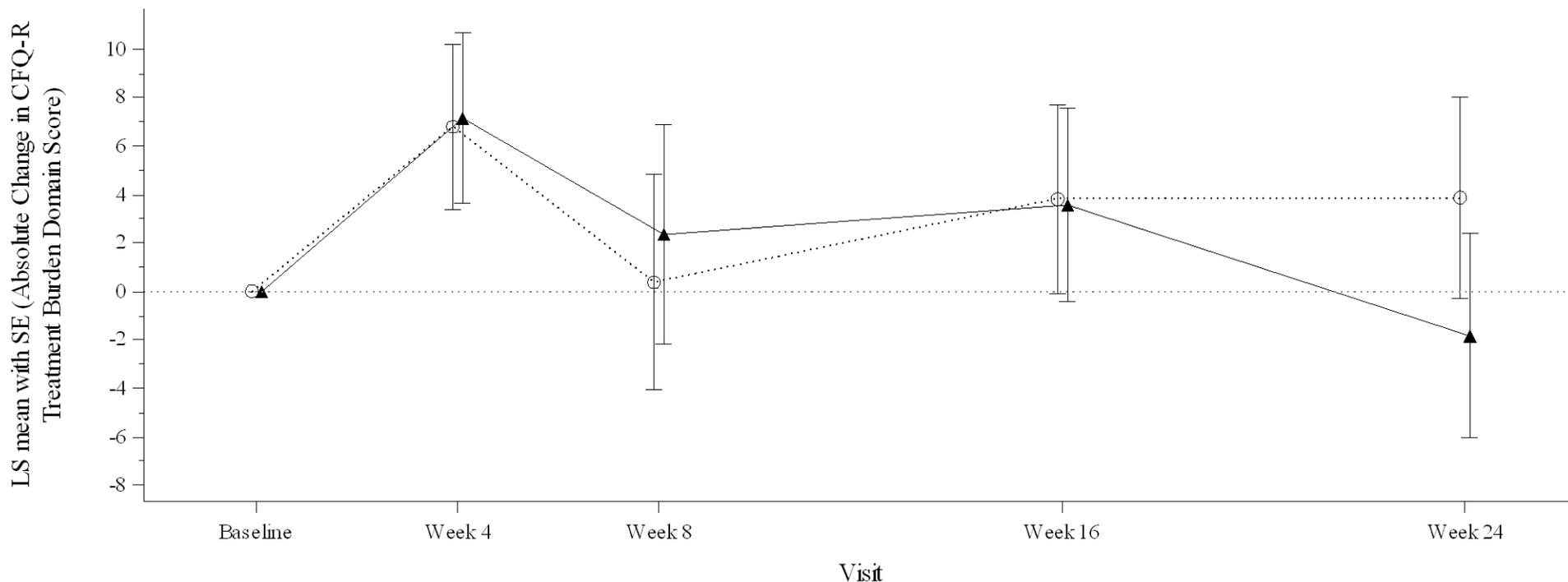
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

LCI_{2.5} at screening ≥10



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

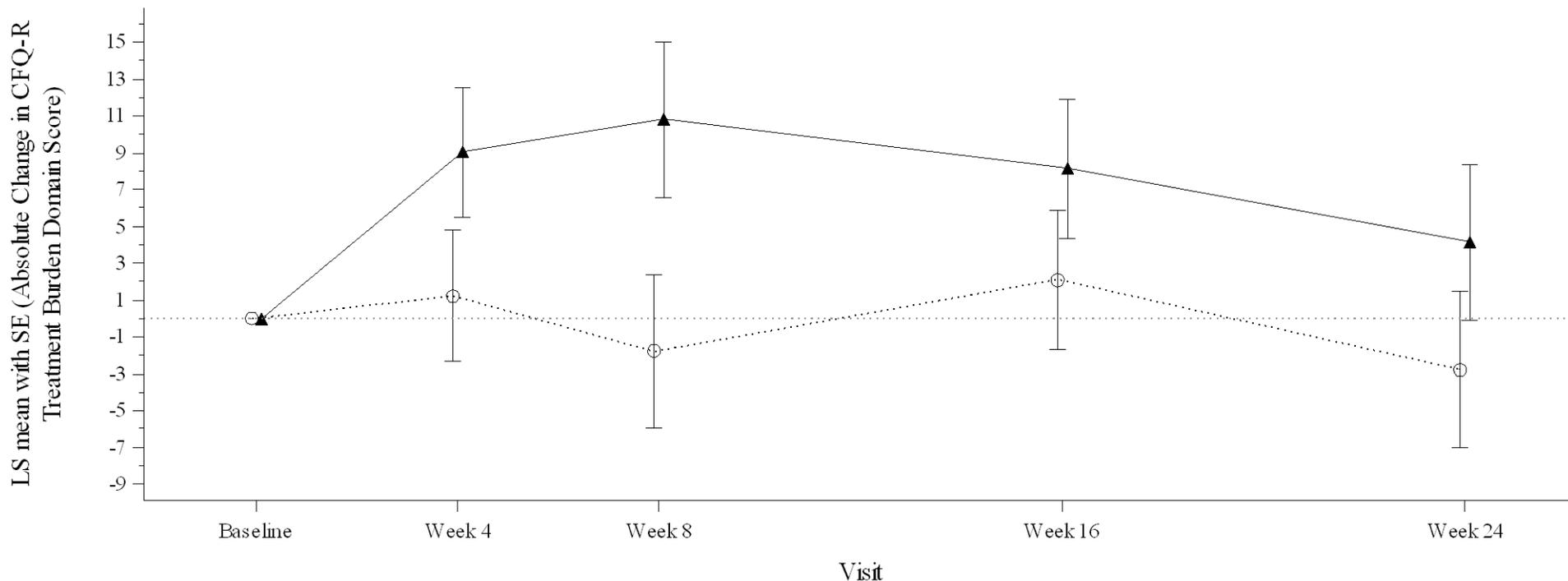
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

Sex = Male



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

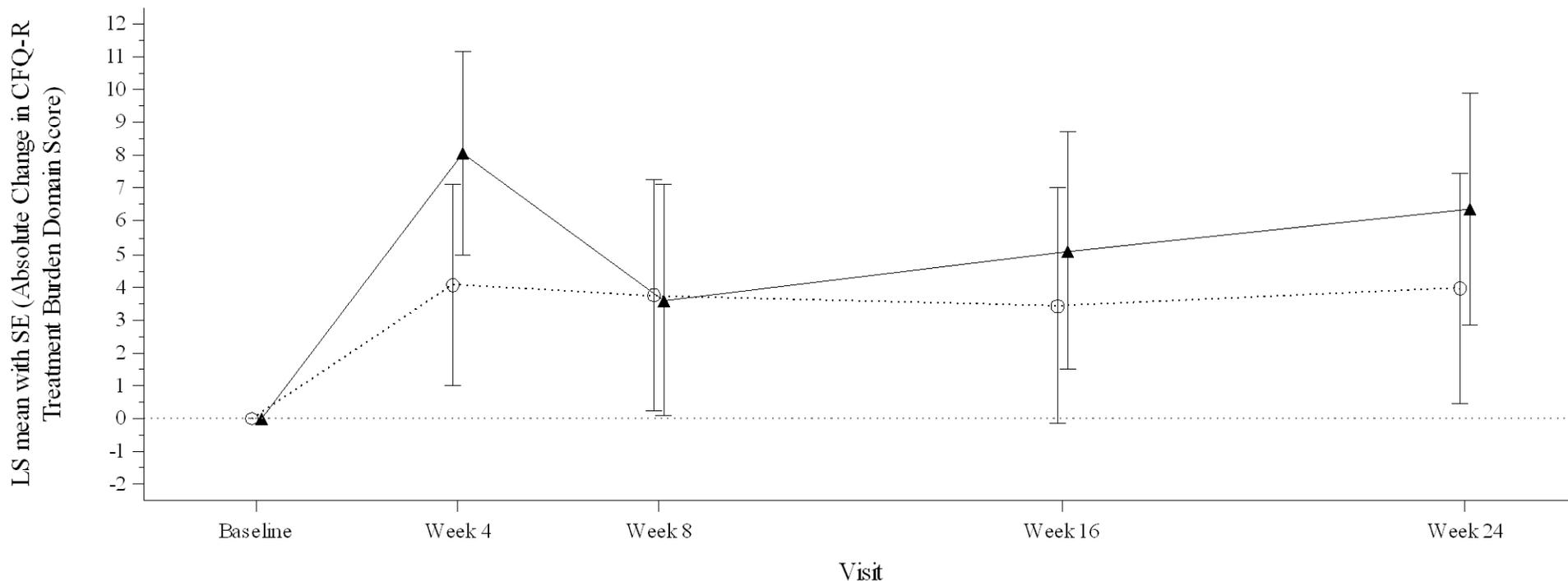
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

Sex = Female



Number of patients at each visit:

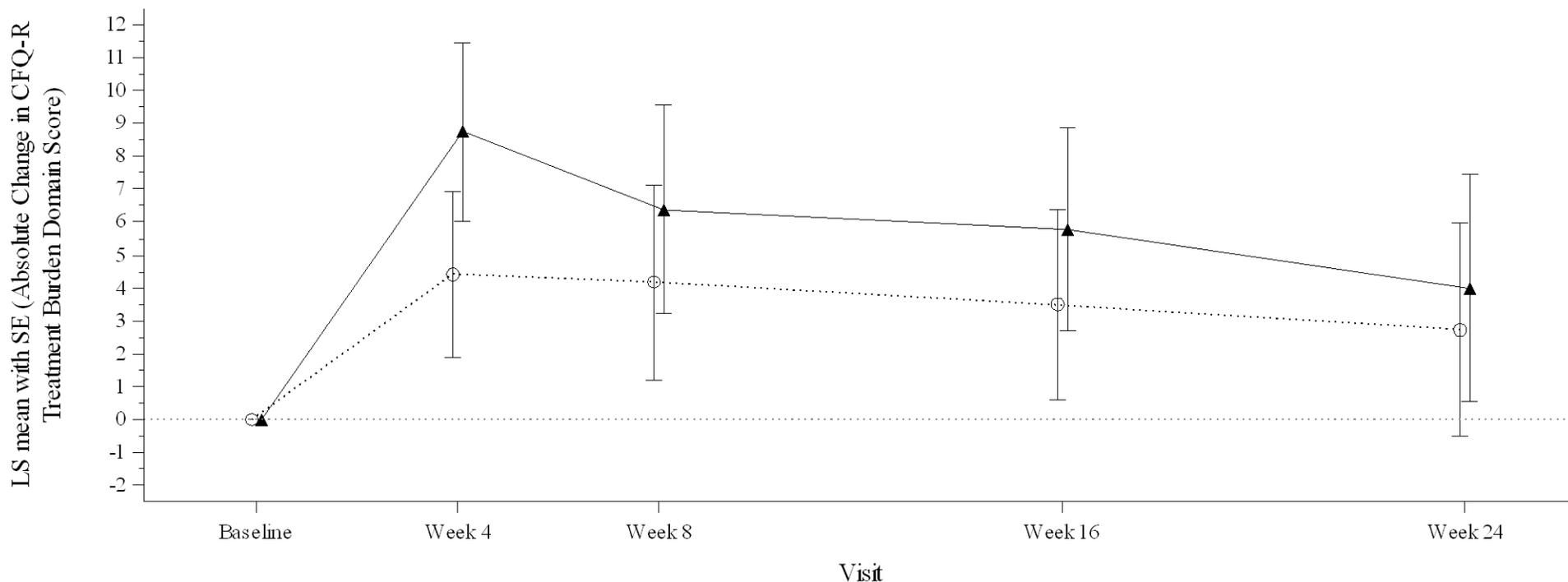
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment Burden
 Region = Europe



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

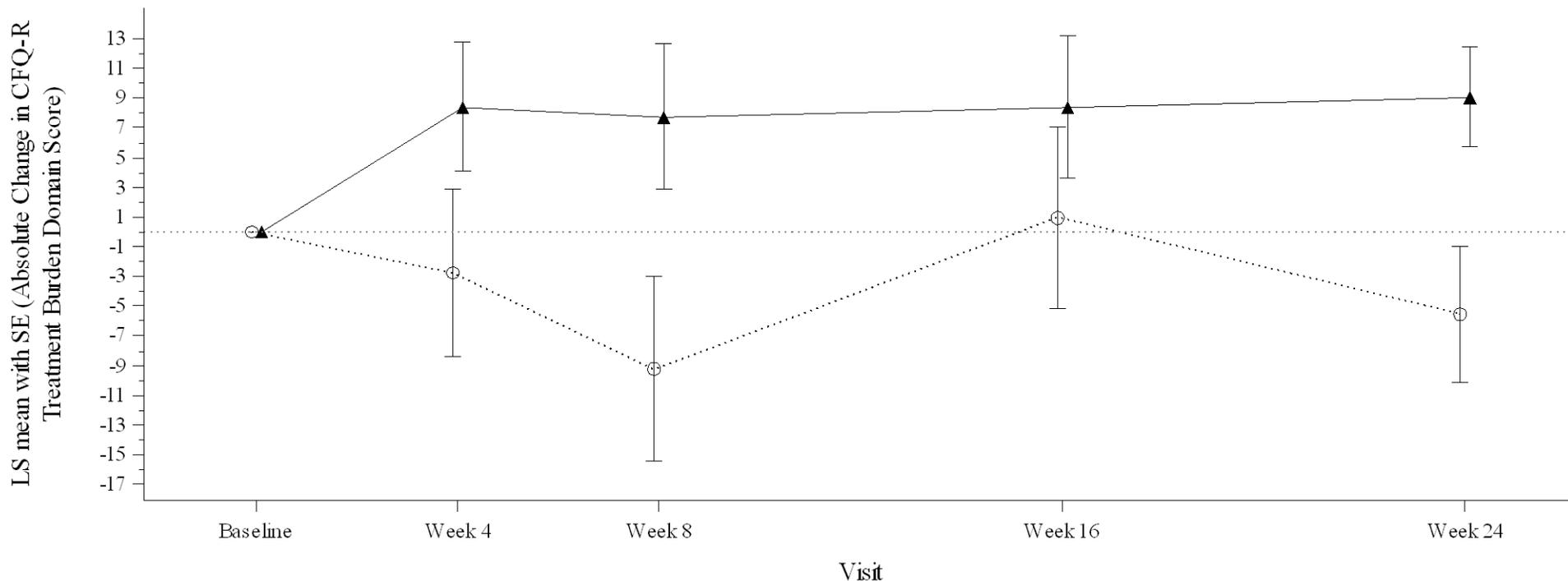
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Treatment Burden

Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

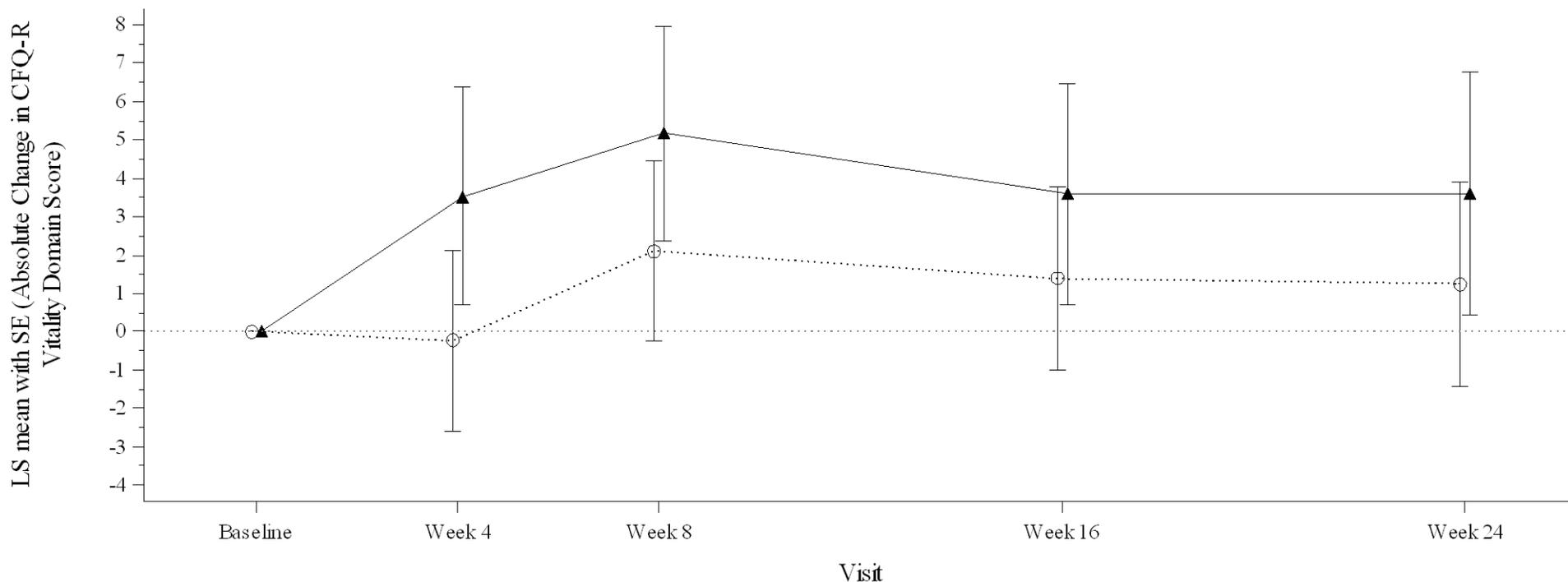
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

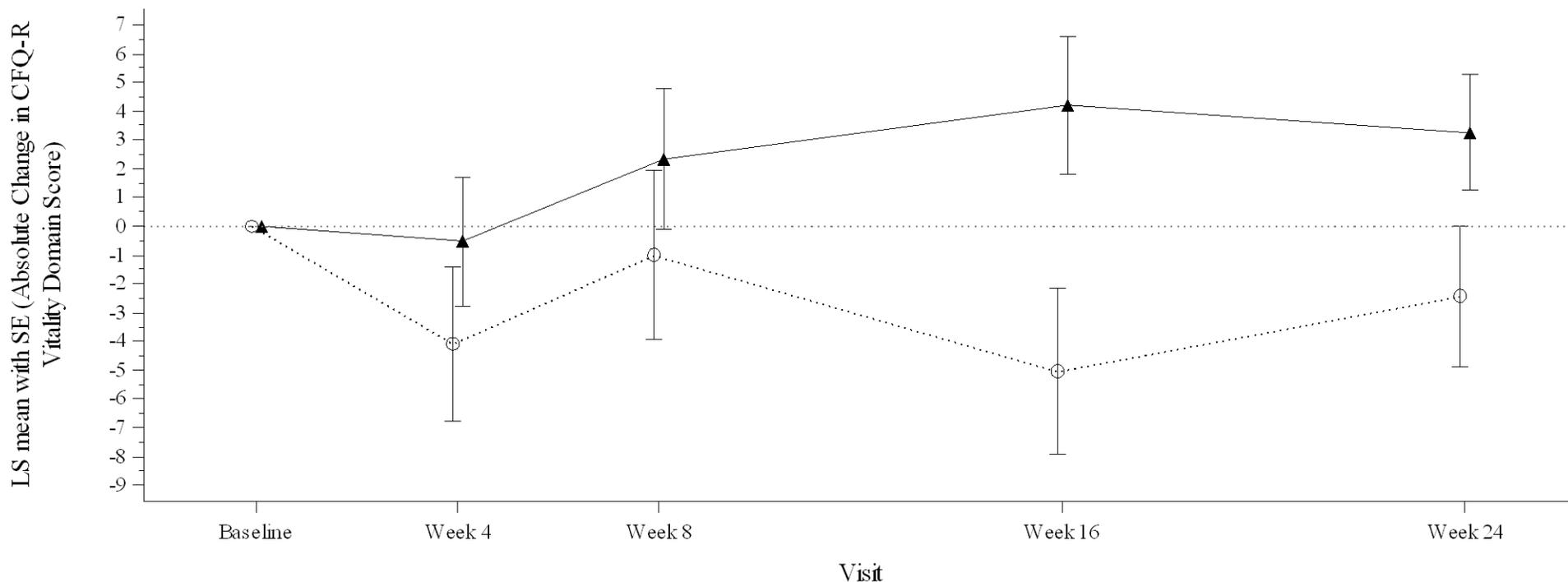
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



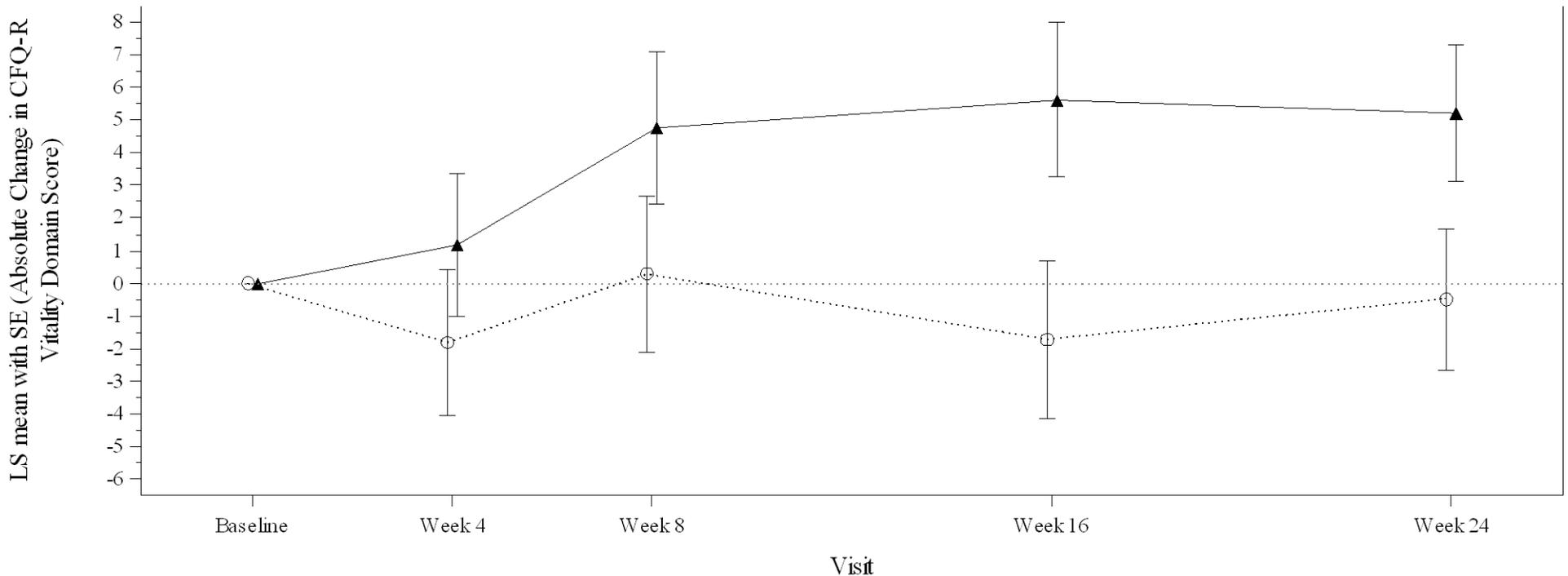
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Body weight at screening <30 kg



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of the subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

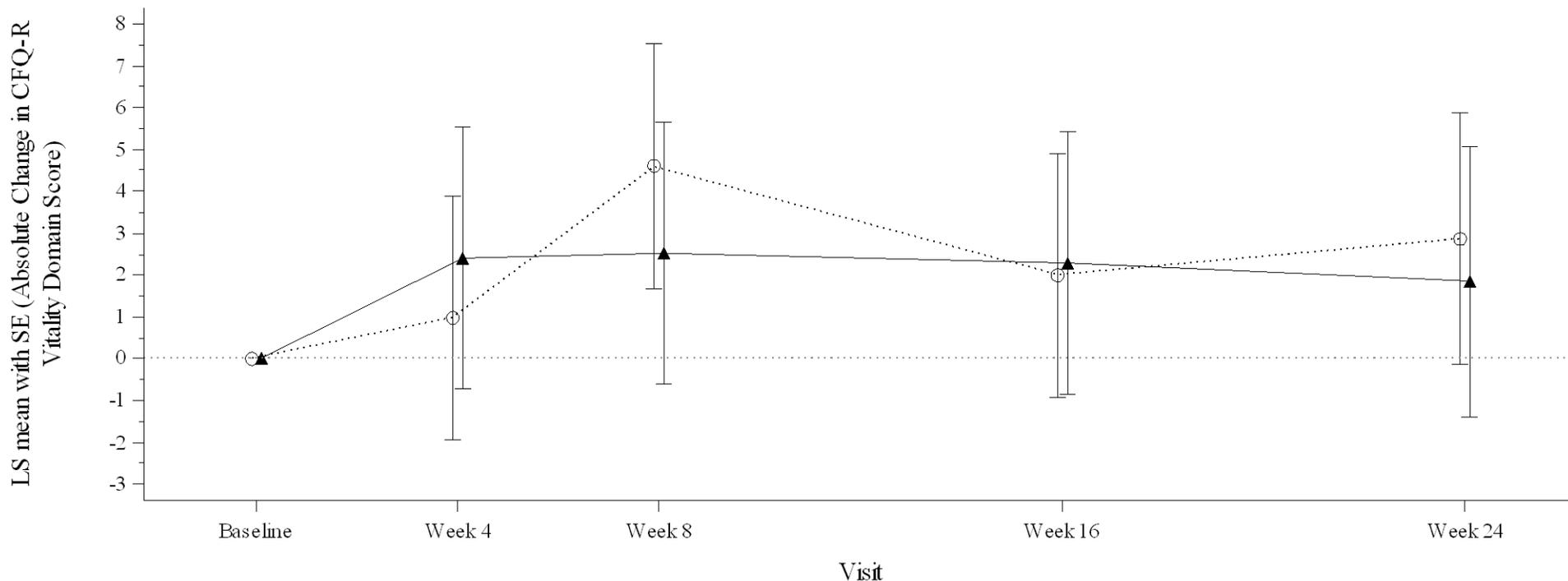
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Body weight at screening ≥ 30 kg



Number of patients at each visit:

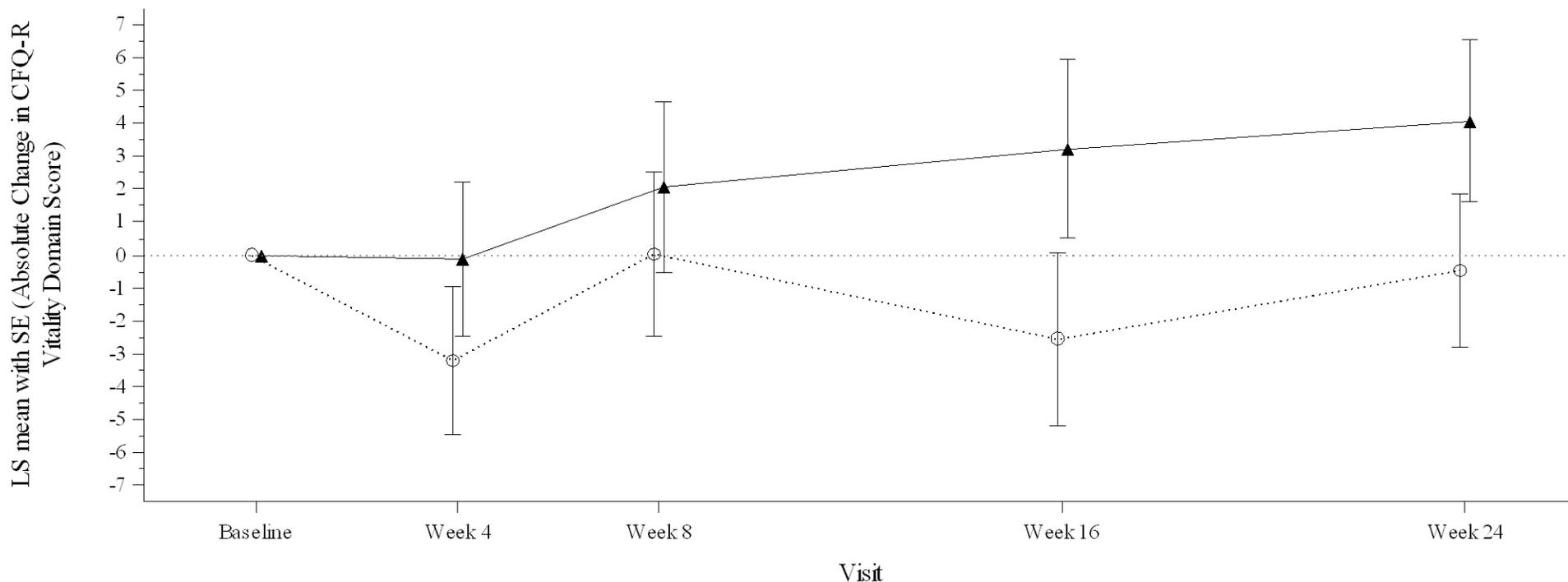
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 LCI_{2.5} at screening <10



Number of patients at each visit:

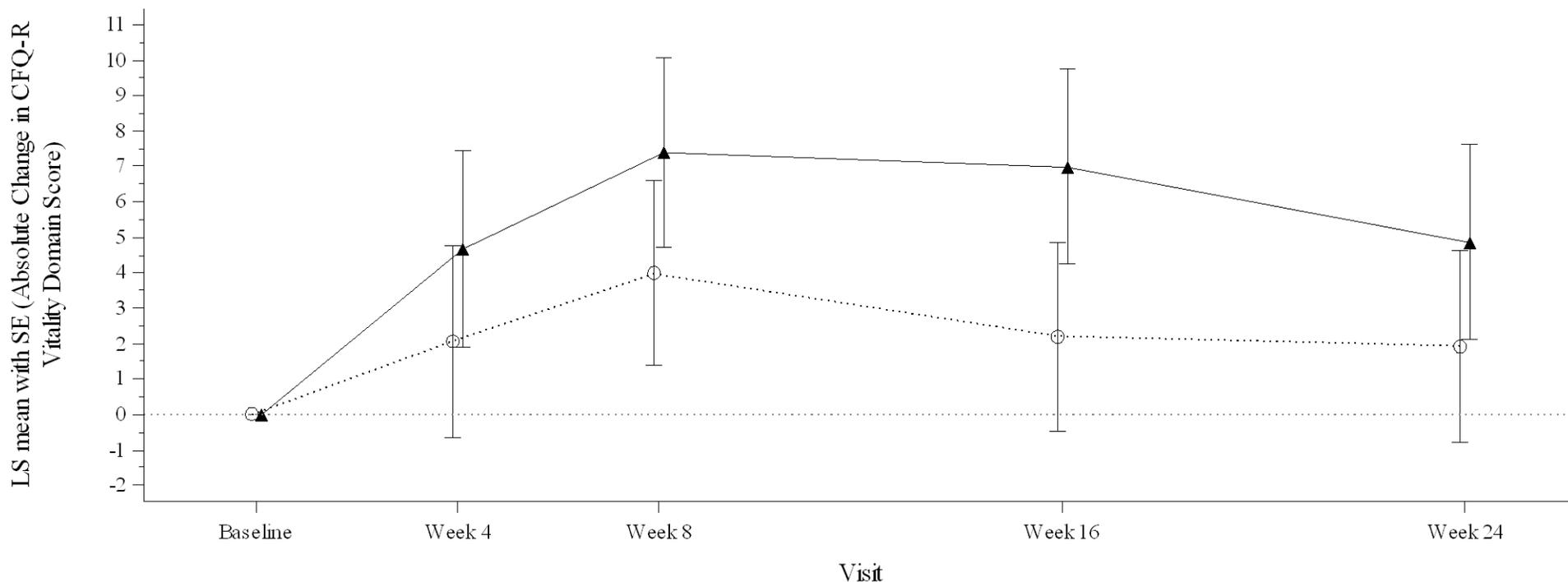
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 LCI_{2.5} at screening ≥10



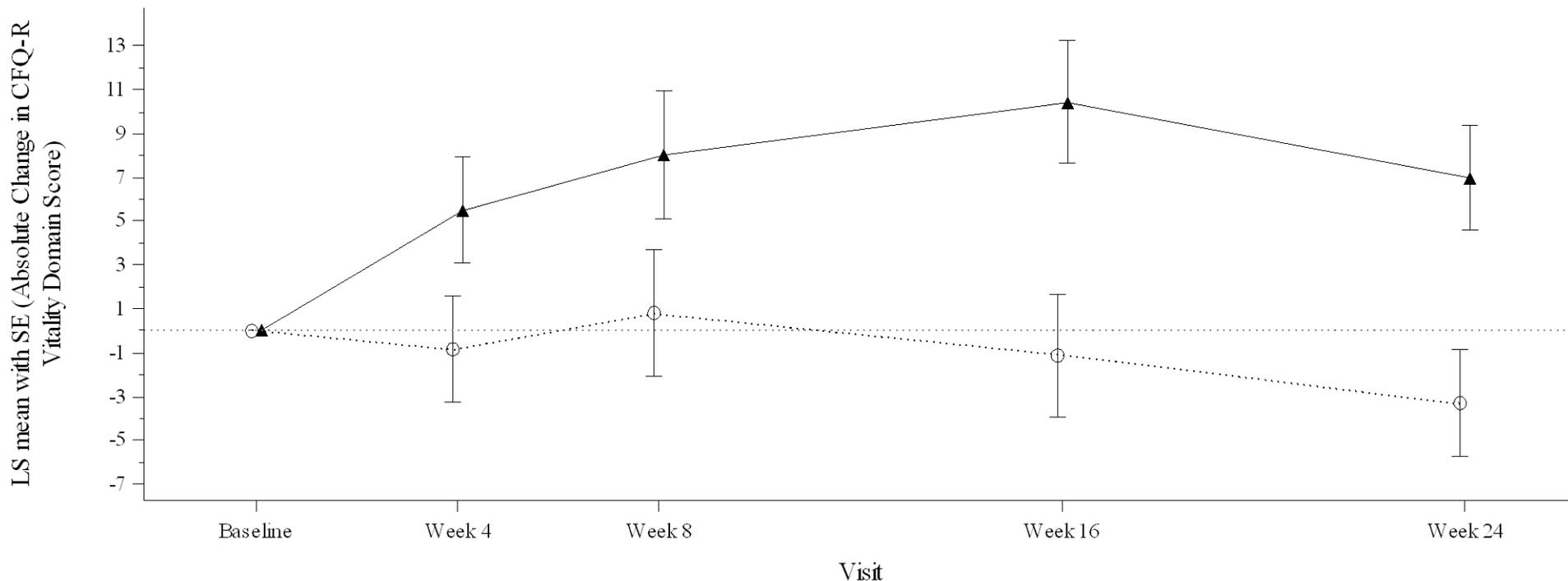
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex = Male



Number of patients at each visit:

Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

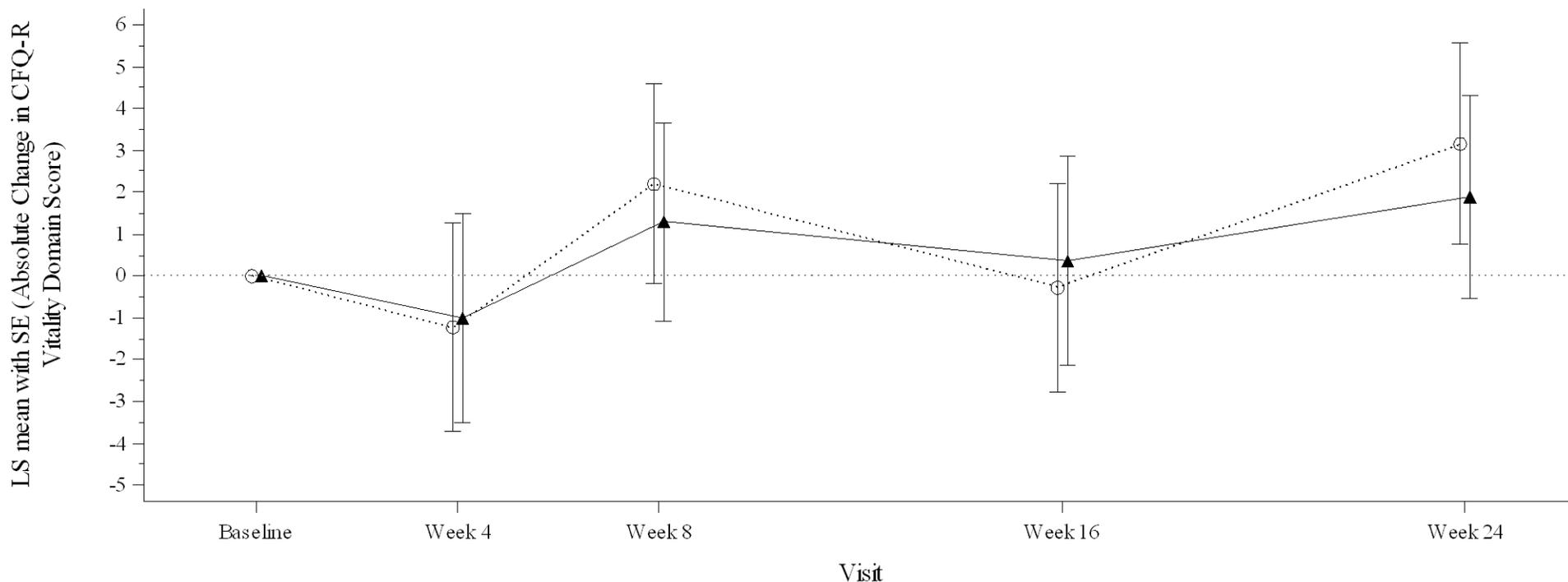
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Vitality

Sex = Female



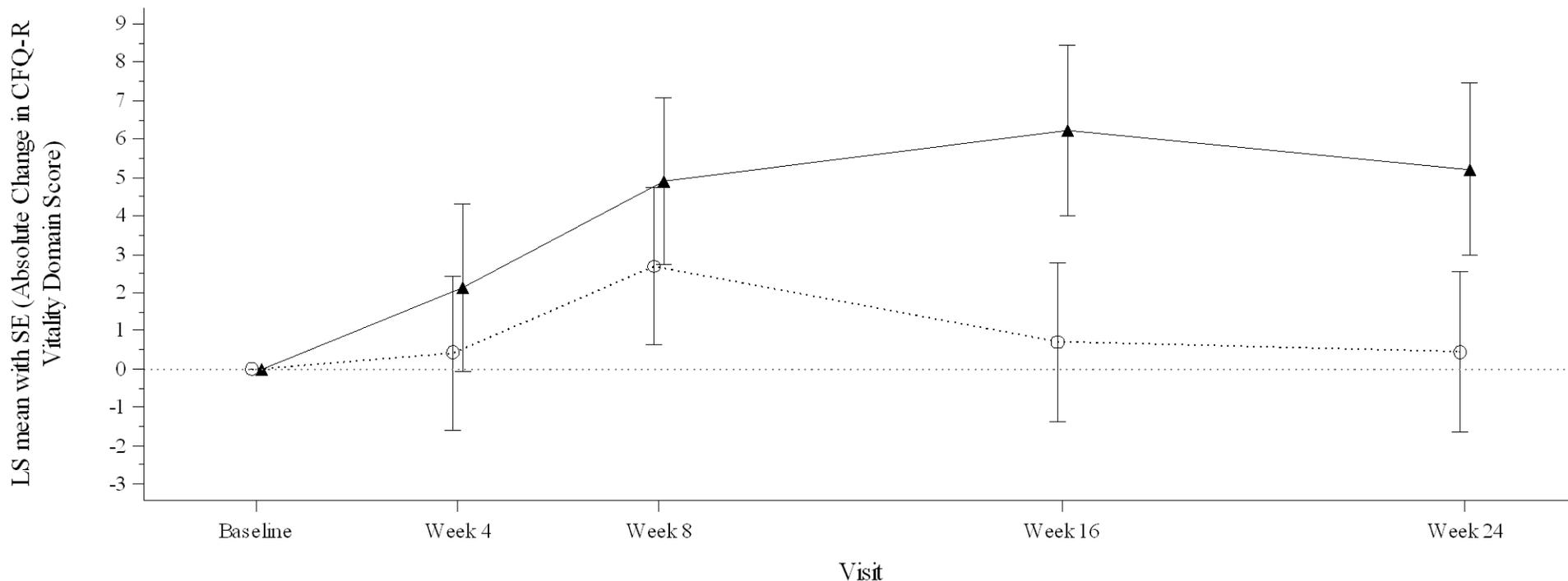
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Region = Europe



Number of patients at each visit:

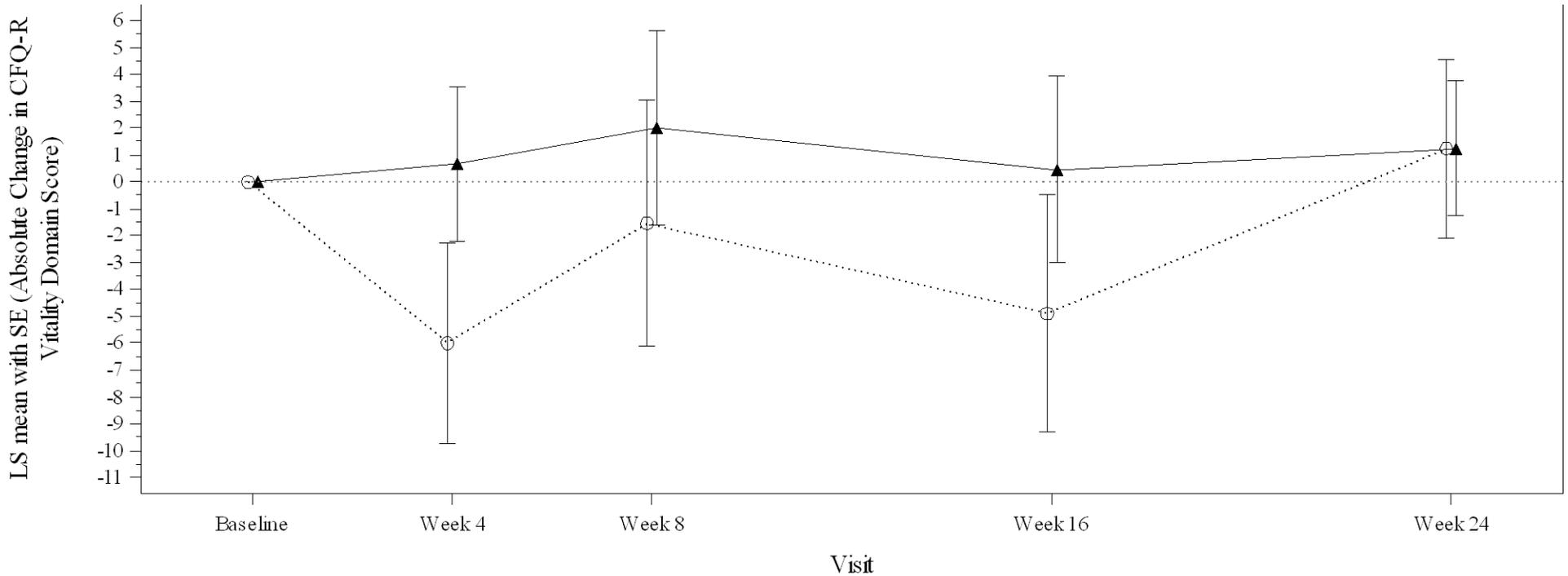
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

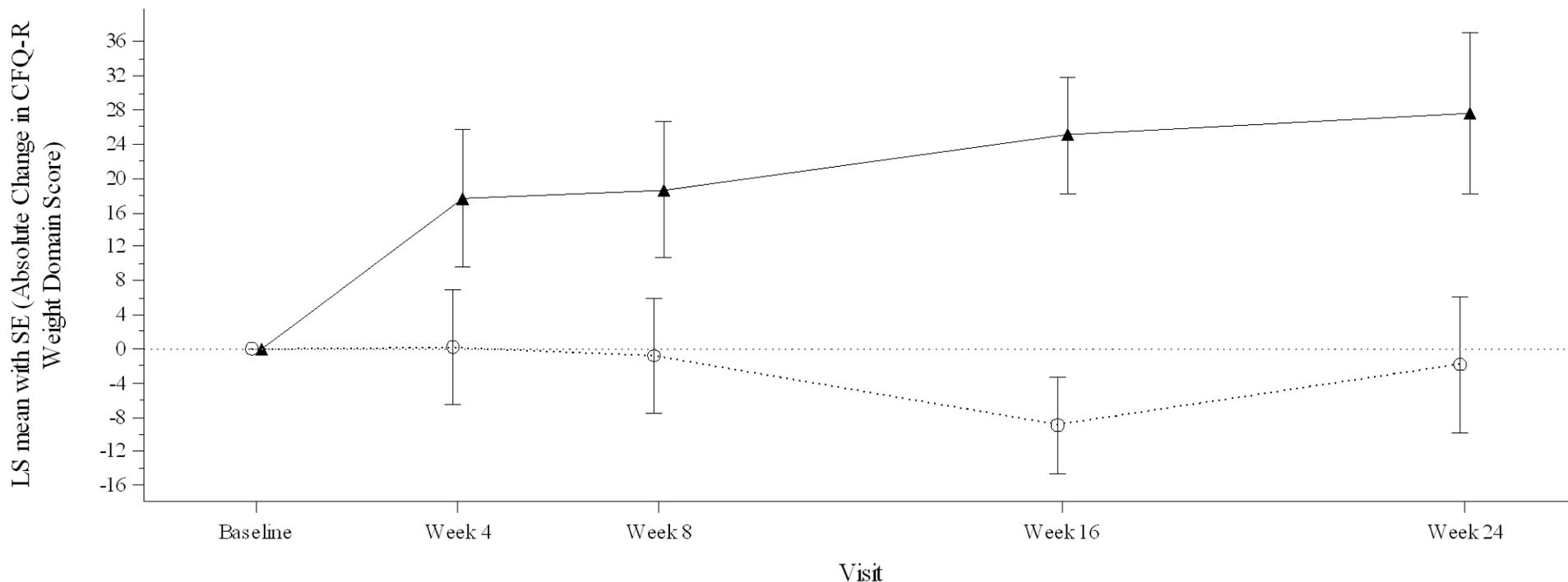
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Weight

Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%



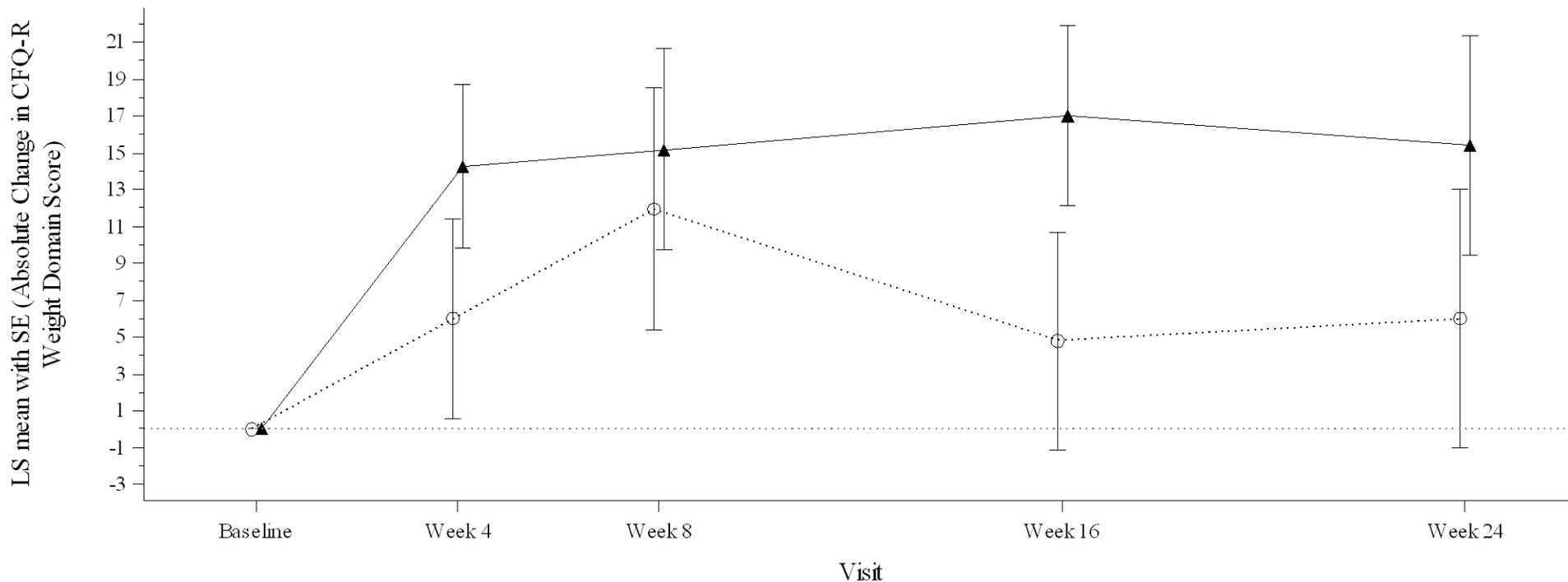
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	33	33	33	33	31
ELX/TEZ/IVA	24	23	24	23	23

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%



Number of patients at each visit:

Placebo	28	28	28	28	28
ELX/TEZ/IVA	36	36	36	36	35

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

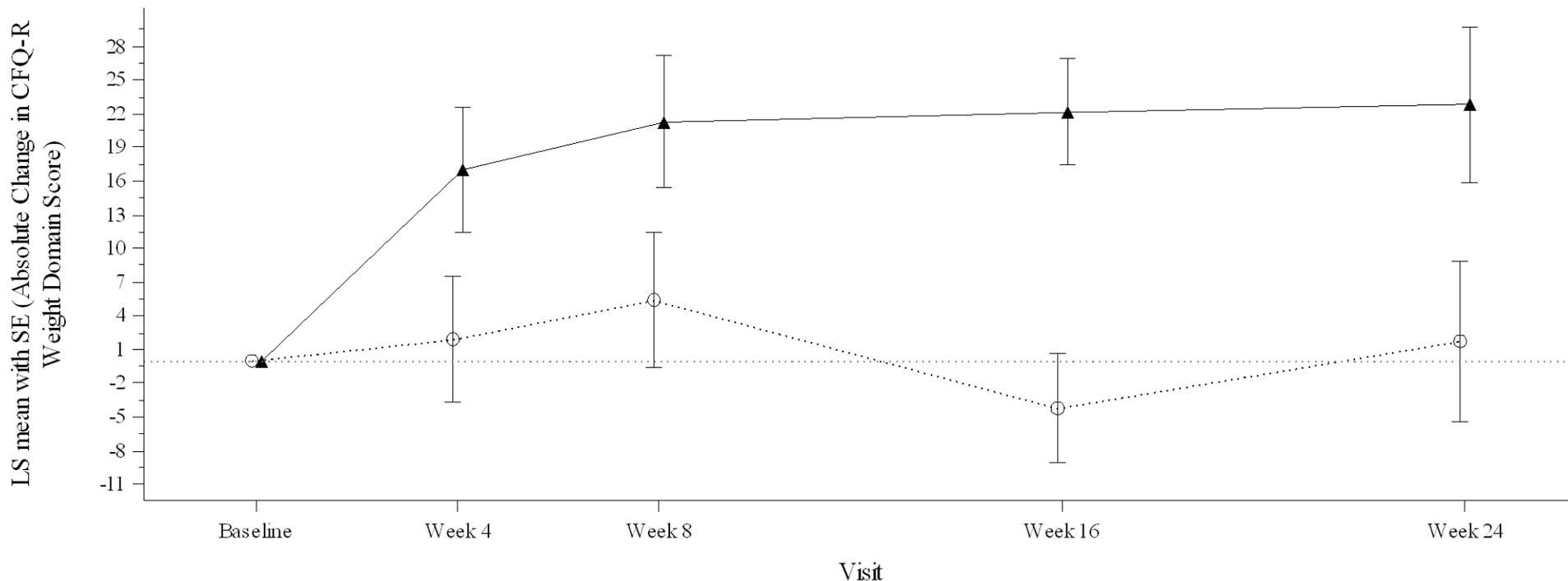
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Weight

Body weight at screening <30 kg



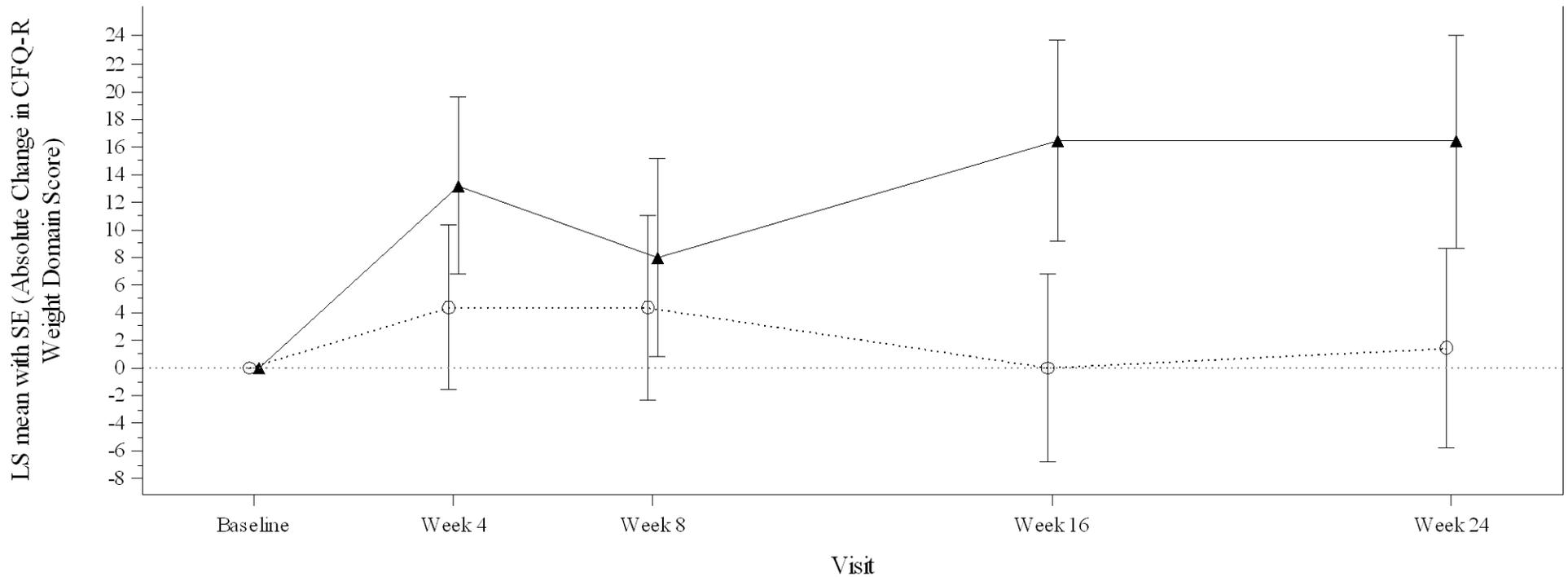
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	38	38	38	38	36
ELX/TEZ/IVA	39	39	39	39	38

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Body weight at screening ≥ 30 kg



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	23	23	23	23	23
ELX/TEZ/IVA	21	20	21	20	20

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥ 30 kg) covariate is removed from MMRM.

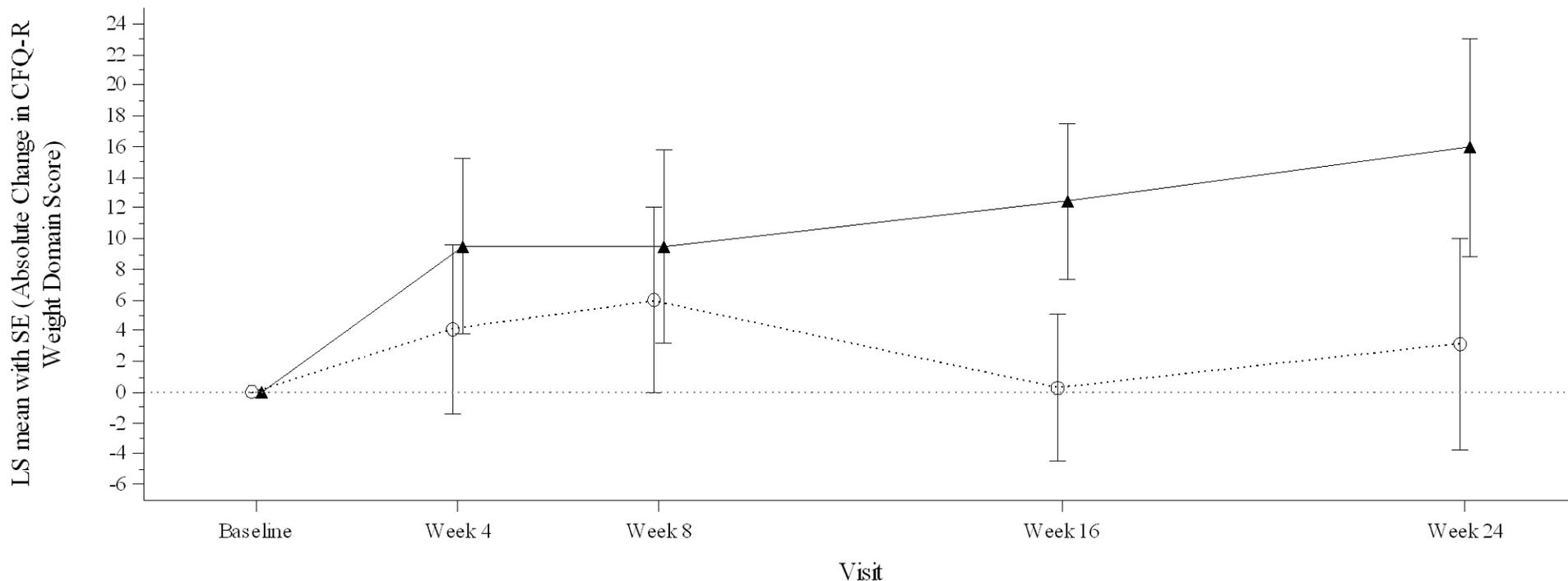
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Weight

LCI_{2.5} at screening <10



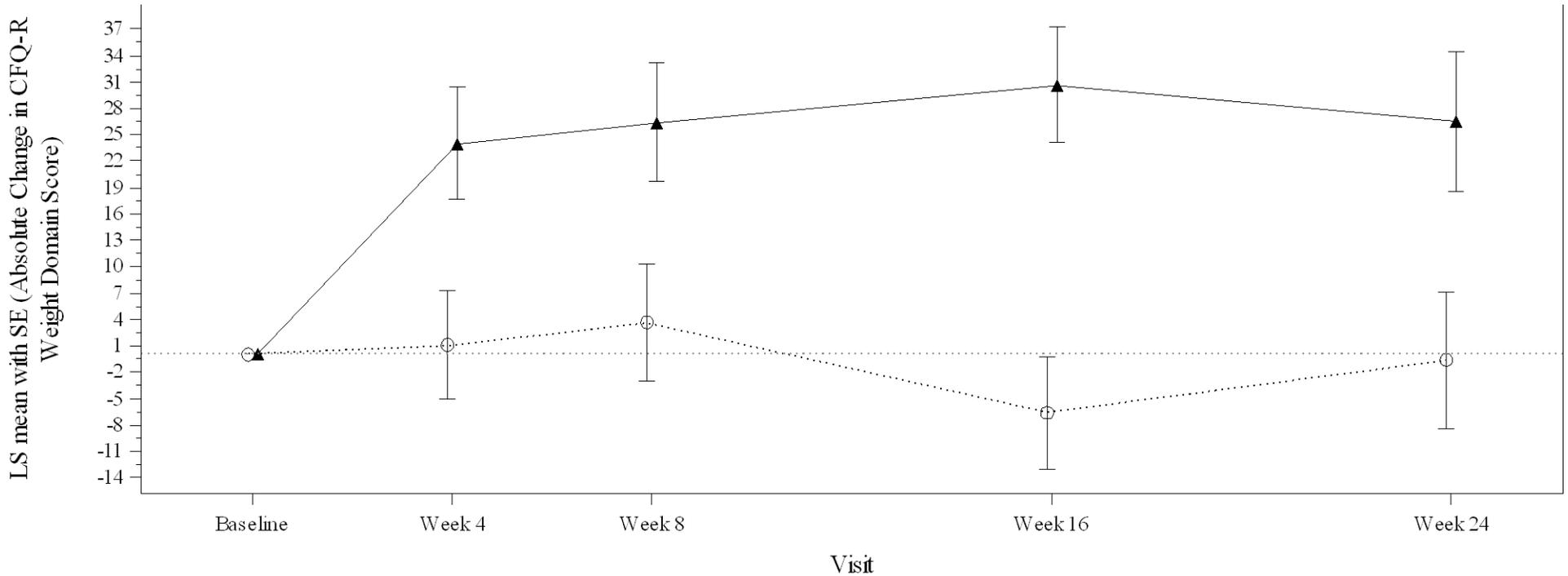
Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	34	34	34	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 LCI_{2.5} at screening ≥10



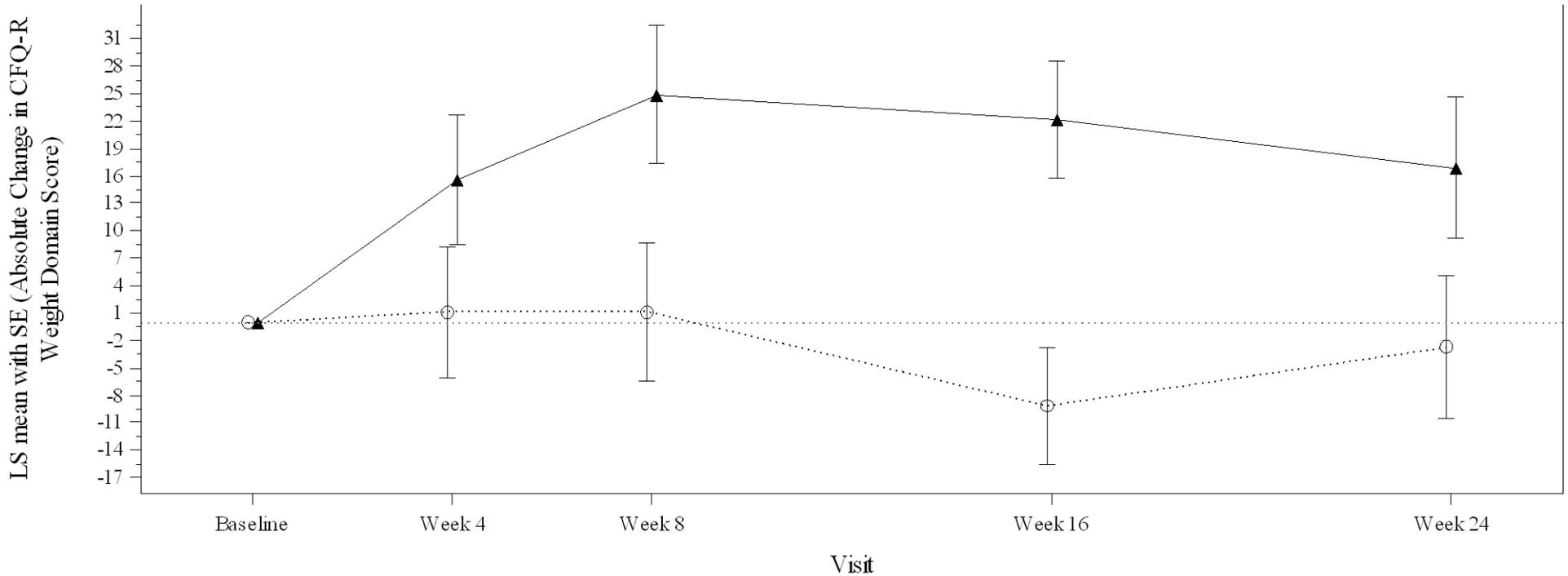
Number of patients at each visit:

Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	26	25	26	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4
 Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Male



Number of patients at each visit:

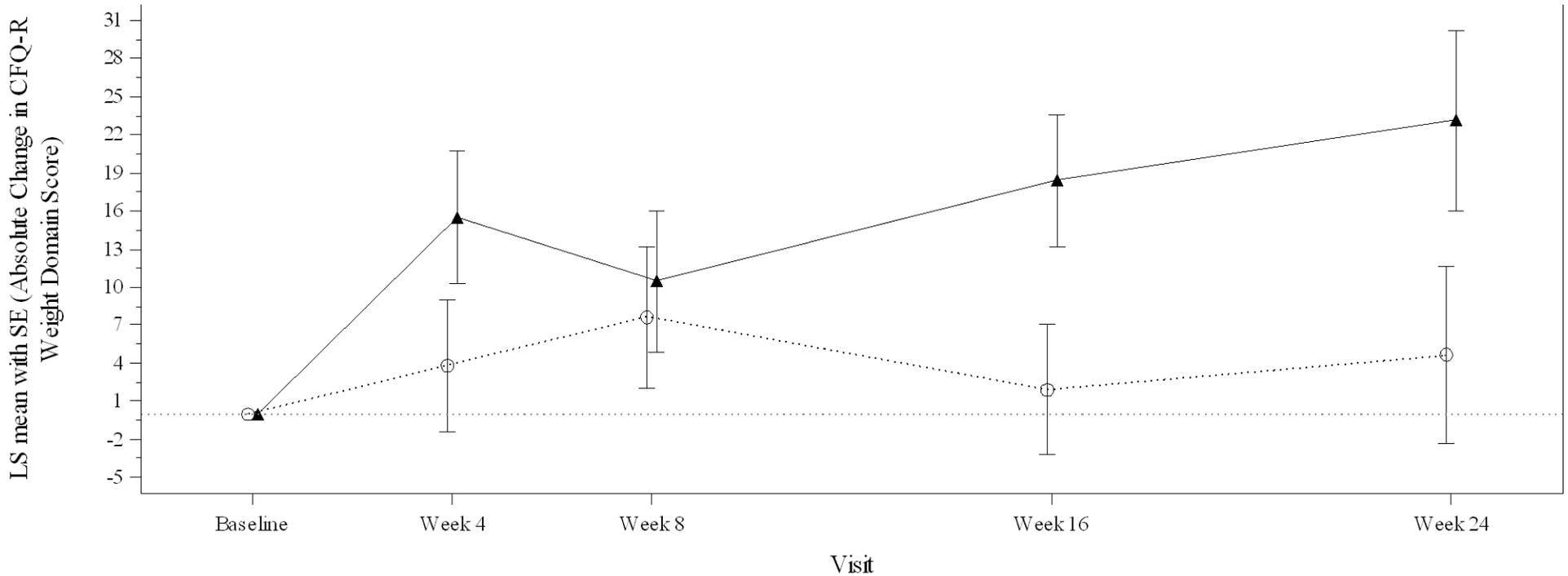
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	26	26	26	26	25
ELX/TEZ/IVA	25	25	25	25	25

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex = Female



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	35	35	35	35	34
ELX/TEZ/IVA	35	34	35	34	33

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

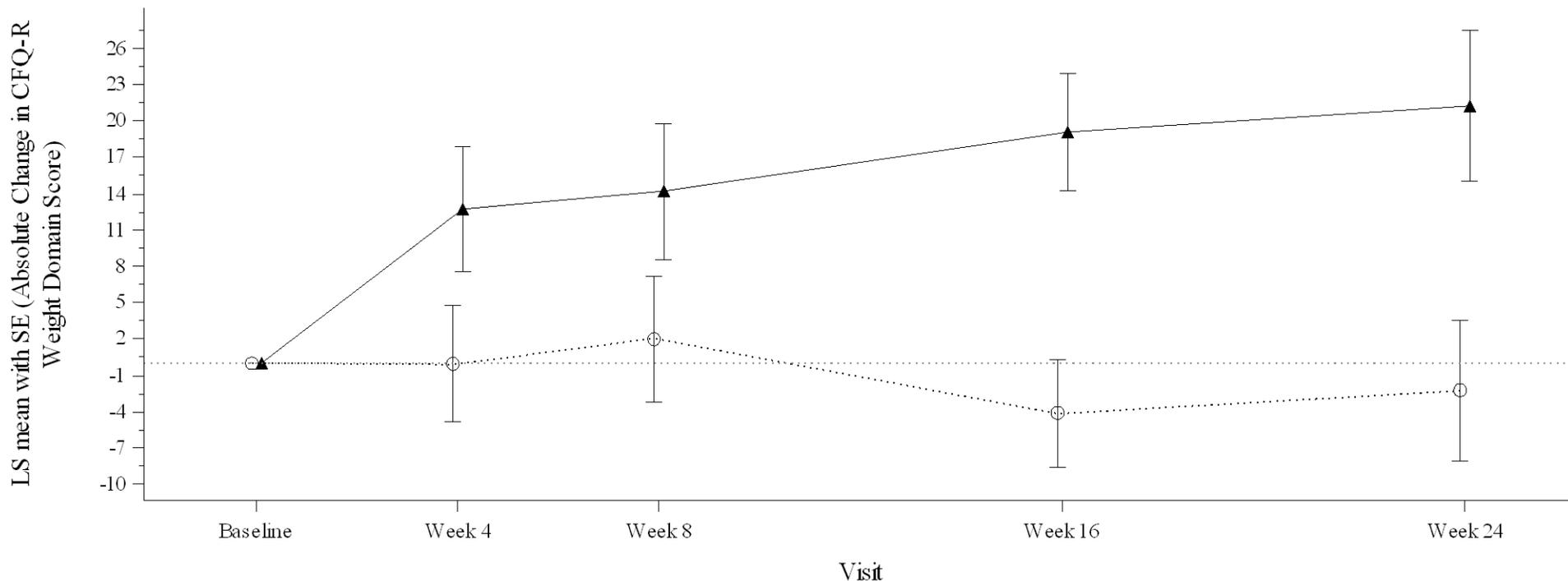
Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups

Full Analysis Set

Domain: Weight

Region = Europe



Number of patients at each visit:

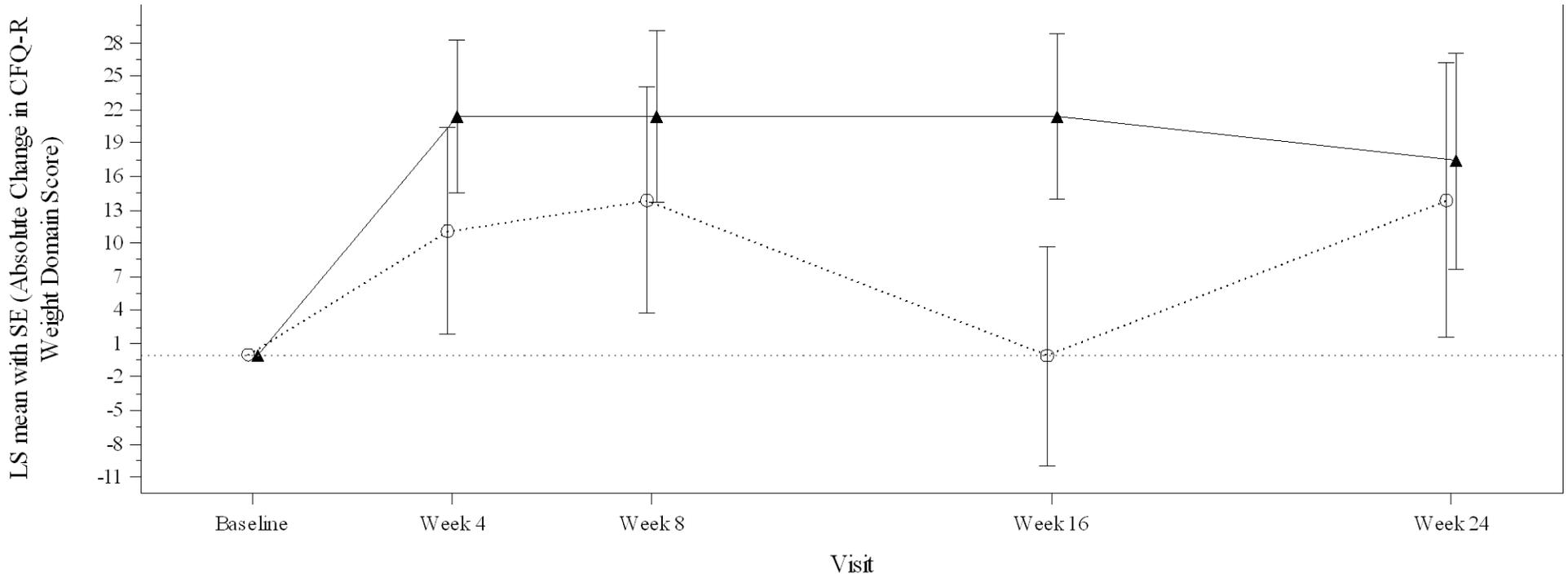
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	49	49	49	49	47
ELX/TEZ/IVA	43	42	43	42	41

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Figure 2.2.11.4

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia



Number of patients at each visit:

	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Placebo	12	12	12	12	12
ELX/TEZ/IVA	17	17	17	17	17

.....○..... Placebo —▲— ELX/TEZ/IVA

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
 - LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline LCI_{2.5} and weight at screening (<30 versus ≥30 kg) as covariates. For "Body weight at screening" subgroup factor, weight at screening (<30 versus ≥30 kg) covariate is removed from MMRM.

Table 3.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Subjects with any TEAEs	57 (93.44)	48 (80.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8561 (0.7421, 0.9877)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0332
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2807 (0.0850, 0.9273)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0372
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1344 (-0.2532, -0.0157)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0265
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	41 (67.21)	26 (43.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6447 (0.4597, 0.9042)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0110
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3730 (0.1781, 0.7813)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0089
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2388 (-0.4108, -0.0668)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0065

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Cough	26 (42.62)	14 (23.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5474 (0.3180, 0.9425)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0297
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4097 (0.1870, 0.8978)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0258
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1929 (-0.3568, -0.0290)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0210
Productive cough	6 (9.84)	7 (11.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1861 (0.4232, 3.3242)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.7455
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2107 (0.3819, 3.8383)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.7454
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0183 (-0.0921, 0.1287)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.7451

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Rhinorrhoea	7 (11.48)	7 (11.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0167 (0.3796, 2.7229)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.9738
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0189 (0.3344, 3.1043)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.9738
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0019 (-0.1121, 0.1159)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.9738
Oropharyngeal pain	12 (19.67)	3 (5.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2542 (0.0755, 0.8557)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0270
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2149 (0.0573, 0.8057)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0226
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1467 (-0.2607, -0.0327)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0116

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Infections and infestations	33 (54.10)	21 (35.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6470 (0.4272, 0.9799)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0398
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4569 (0.2199, 0.9494)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0358
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1910 (-0.3648, -0.0172)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0313
Nasopharyngitis	9 (14.75)	7 (11.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7907 (0.3147, 1.9866)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.6174
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7631 (0.2646, 2.2009)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.6169
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0309 (-0.1514, 0.0896)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.6155

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	16 (26.23)	1 (1.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0635 (0.0087, 0.4642)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0066
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0477 (0.0061, 0.3730)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0037
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2456 (-0.3607, -0.1306)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		<0.0001
Gastrointestinal disorders	32 (52.46)	19 (31.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6036 (0.3881, 0.9390)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0252
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4200 (0.2003, 0.8807)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0217
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2079 (-0.3799, -0.0360)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0178

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Abdominal pain	17 (27.87)	5 (8.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2990 (0.1178, 0.7588)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0111
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2353 (0.0805, 0.6881)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0082
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1954 (-0.3278, -0.0629)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0038
Diarrhoea	6 (9.84)	4 (6.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6778 (0.2013, 2.2819)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.5300
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6548 (0.1751, 2.4479)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.5291
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0317 (-0.1295, 0.0661)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.5254

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Nervous system disorders	13 (21.31)	19 (31.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4859 (0.8083, 2.7315)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2024
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7111 (0.7541, 3.8826)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1989
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1036 (-0.0527, 0.2598)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1940
Headache	12 (19.67)	18 (30.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5250 (0.8061, 2.8852)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1946
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7500 (0.7565, 4.0483)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1909
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1033 (-0.0497, 0.2562)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1857

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Investigations	18 (29.51)	15 (25.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8472 (0.4719, 1.5211)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.5787
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7963 (0.3569, 1.7769)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.5781
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0451 (-0.2035, 0.1134)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.5771
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (13.11)	14 (23.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7792 (0.8057, 3.9288)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1540
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0163 (0.7765, 5.2357)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1498
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1022 (-0.0343, 0.2387)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1423

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Rash	3 (4.92)	6 (10.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0333 (0.5328, 7.7600)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2990
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1481 (0.5117, 9.0179)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2962
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0508 (-0.0425, 0.1441)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.2858
Injury, poisoning and procedural complications	8 (13.11)	7 (11.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8896 (0.3441, 2.2996)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.8092
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8750 (0.2961, 2.5856)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.8091
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0145 (-0.1318, 0.1029)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.8089

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (11.48)	5 (8.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7262 (0.2439, 2.1618)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.5654
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7013 (0.2096, 2.3459)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.5647
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0314 (-0.1377, 0.0748)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.5622
General disorders and administration site conditions	10 (16.39)	3 (5.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3050 (0.0883, 1.0540)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0605
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2684 (0.0700, 1.0296)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0552
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1139 (-0.2220, -0.0059)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0387

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Metabolism and nutrition disorders	7 (11.48)	3 (5.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4357 (0.1182, 1.6063)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2120
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4060 (0.0998, 1.6511)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2079
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0648 (-0.1619, 0.0324)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1914

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Subjects with any TEAEs	57 (93.44)	48 (80.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8561 (0.7421, 0.9877)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0332
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2807 (0.0850, 0.9273)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0372
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1344 (-0.2532, -0.0157)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0265
Grade 1/Mild	26 (42.62)	30 (50.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1731 (0.7976, 1.7253)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.4173
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3462 (0.6574, 2.7564)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.4163
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0738 (-0.1034, 0.2510)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.4146

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 2/Moderate	29 (47.54)	16 (26.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5609 (0.3417, 0.9207)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0222
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4013 (0.1874, 0.8593)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0188
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2087 (-0.3767, -0.0407)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0149
Grade 3/Severe	2 (3.28)	2 (3.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0167 (0.1480, 6.9854)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.9866
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0172 (0.1386, 7.4654)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.9866
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0005 (-0.0632, 0.0643)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.9866

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	41 (67.21)	26 (43.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6447 (0.4597, 0.9042)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0110
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3730 (0.1781, 0.7813)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0089
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2388 (-0.4108, -0.0668)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0065

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 1/Mild	35 (57.38)	26 (43.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7552 (0.5263, 1.0839)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1277
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5681 (0.2765, 1.1669)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1236
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1404 (-0.3169, 0.0360)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1187
Grade 2/Moderate	5 (8.20)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0820 (-0.1508, -0.0131)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0196

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 3/Severe	1 (1.64)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0164 (-0.0483, 0.0155)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.3133
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Cough	26 (42.62)	14 (23.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5474 (0.3180, 0.9425)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0297
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4097 (0.1870, 0.8978)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0258
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1929 (-0.3568, -0.0290)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0210
Grade 1/Mild	22 (36.07)	14 (23.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6470 (0.3668, 1.1411)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1326
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5395 (0.2438, 1.1940)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1279
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1273 (-0.2885, 0.0338)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1215

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 2/Moderate	4 (6.56)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0656 (-0.1277, -0.0035)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0385
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Productive cough	6 (9.84)	7 (11.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1861 (0.4232, 3.3242)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.7455
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2107 (0.3819, 3.8383)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.7454
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0183 (-0.0921, 0.1287)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.7451

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 1/Mild	5 (8.20)	7 (11.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4233 (0.4781, 4.2372)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.5259
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4792 (0.4422, 4.9484)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.5251
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0347 (-0.0718, 0.1412)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.5230
Grade 2/Moderate	1 (1.64)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0164 (-0.0483, 0.0155)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.3133

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Rhinorrhoea	7 (11.48)	7 (11.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0167 (0.3796, 2.7229)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.9738
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0189 (0.3344, 3.1043)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.9738
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0019 (-0.1121, 0.1159)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.9738
Grade 1/Mild	6 (9.84)	7 (11.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1861 (0.4232, 3.3242)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.7455
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2107 (0.3819, 3.8383)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.7454
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0183 (-0.0921, 0.1287)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.7451

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 2/Moderate	1 (1.64)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0164 (-0.0483, 0.0155)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.3133
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Oropharyngeal pain	12 (19.67)	3 (5.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2542 (0.0755, 0.8557)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0270
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2149 (0.0573, 0.8057)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0226
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1467 (-0.2607, -0.0327)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0116

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 1/Mild	10 (16.39)	3 (5.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3050 (0.0883, 1.0540)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0605
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2684 (0.0700, 1.0296)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0552
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1139 (-0.2220, -0.0059)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0387
Grade 2/Moderate	2 (3.28)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0328 (-0.0775, 0.0119)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1504

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Infections and infestations	33 (54.10)	21 (35.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6470 (0.4272, 0.9799)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0398
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4569 (0.2199, 0.9494)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0358
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1910 (-0.3648, -0.0172)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0313
Grade 1/Mild	18 (29.51)	19 (31.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0731 (0.6271, 1.8364)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.7967
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1070 (0.5107, 2.3998)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.7967
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0216 (-0.1426, 0.1858)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.7967

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 2/Moderate	15 (24.59)	2 (3.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1356 (0.0324, 0.5674)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0062
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1057 (0.0230, 0.4861)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0039
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2126 (-0.3298, -0.0953)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0004
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Nasopharyngitis	9 (14.75)	7 (11.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7907 (0.3147, 1.9866)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.6174
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7631 (0.2646, 2.2009)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.6169
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0309 (-0.1514, 0.0896)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.6155

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 1/Mild	8 (13.11)	7 (11.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8896 (0.3441, 2.2996)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.8092
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8750 (0.2961, 2.5856)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.8091
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0145 (-0.1318, 0.1029)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.8089
Grade 2/Moderate	1 (1.64)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0164 (-0.0483, 0.0155)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.3133

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	16 (26.23)	1 (1.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0635 (0.0087, 0.4642)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0066
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0477 (0.0061, 0.3730)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0037
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2456 (-0.3607, -0.1306)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		<0.0001
Grade 1/Mild	6 (9.84)	1 (1.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1694 (0.0210, 1.3656)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0954
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1554 (0.0181, 1.3320)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0894
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0817 (-0.1631, -0.0002)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0493

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 2/Moderate	10 (16.39)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1639 (-0.2568, -0.0710)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0005
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Gastrointestinal disorders	32 (52.46)	19 (31.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6036 (0.3881, 0.9390)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0252
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4200 (0.2003, 0.8807)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0217
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2079 (-0.3799, -0.0360)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0178

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 1/Mild	22 (36.07)	17 (28.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7856 (0.4656, 1.3254)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.3659
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7008 (0.3254, 1.5093)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.3637
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0773 (-0.2432, 0.0886)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.3610
Grade 2/Moderate	9 (14.75)	2 (3.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2259 (0.0509, 1.0026)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0504
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1992 (0.0412, 0.9646)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0450
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1142 (-0.2141, -0.0143)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0251

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 3/Severe	1 (1.64)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0164 (-0.0483, 0.0155)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.3133
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Abdominal pain	17 (27.87)	5 (8.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2990 (0.1178, 0.7588)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0111
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2353 (0.0805, 0.6881)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0082
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1954 (-0.3278, -0.0629)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0038
Grade 1/Mild	11 (18.03)	5 (8.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4621 (0.1708, 1.2502)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1285
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4132 (0.1342, 1.2720)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1234
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0970 (-0.2162, 0.0222)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1106

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 2/Moderate	6 (9.84)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0984 (-0.1731, -0.0236)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0099
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Diarrhoea	6 (9.84)	4 (6.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6778 (0.2013, 2.2819)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.5300
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6548 (0.1751, 2.4479)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.5291
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0317 (-0.1295, 0.0661)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.5254

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 1/Mild	6 (9.84)	4 (6.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6778 (0.2013, 2.2819)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.5300
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6548 (0.1751, 2.4479)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.5291
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0317 (-0.1295, 0.0661)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.5254
Grade 2/Moderate	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Nervous system disorders	13 (21.31)	19 (31.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4859 (0.8083, 2.7315)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2024
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7111 (0.7541, 3.8826)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1989
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1036 (-0.0527, 0.2598)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1940
Grade 1/Mild	12 (19.67)	18 (30.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5250 (0.8061, 2.8852)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1946
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7500 (0.7565, 4.0483)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1909
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1033 (-0.0497, 0.2562)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1857

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 2/Moderate	1 (1.64)	1 (1.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0167 (0.0651, 15.8843)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.9906
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0169 (0.0622, 16.6400)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.9906
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0003 (-0.0452, 0.0457)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.9906
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Headache	12 (19.67)	18 (30.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5250 (0.8061, 2.8852)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1946
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7500 (0.7565, 4.0483)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1909
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1033 (-0.0497, 0.2562)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1857

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 1/Mild	11 (18.03)	17 (28.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5712 (0.8044, 3.0689)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1859
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7970 (0.7597, 4.2510)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1821
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1030 (-0.0464, 0.2524)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1765
Grade 2/Moderate	1 (1.64)	1 (1.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0167 (0.0651, 15.8843)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.9906
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0169 (0.0622, 16.6400)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.9906
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0003 (-0.0452, 0.0457)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.9906

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Investigations	18 (29.51)	15 (25.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8472 (0.4719, 1.5211)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.5787
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7963 (0.3569, 1.7769)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.5781
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0451 (-0.2035, 0.1134)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.5771
Grade 1/Mild	11 (18.03)	12 (20.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1091 (0.5310, 2.3163)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.7829
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1364 (0.4579, 2.8202)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.7828
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0197 (-0.1202, 0.1595)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.7827

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 2/Moderate	7 (11.48)	3 (5.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4357 (0.1182, 1.6063)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2120
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4060 (0.0998, 1.6511)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2079
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0648 (-0.1619, 0.0324)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1914
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (13.11)	14 (23.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7792 (0.8057, 3.9288)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1540
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0163 (0.7765, 5.2357)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1498
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1022 (-0.0343, 0.2387)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1423

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 1/Mild	7 (11.48)	8 (13.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1619 (0.4495, 3.0035)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.7568
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1868 (0.4016, 3.5070)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.7567
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0186 (-0.0989, 0.1360)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.7565
Grade 2/Moderate	1 (1.64)	4 (6.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.0667 (0.4680, 35.3380)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2035
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.2857 (0.4648, 39.5137)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1991
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0503 (-0.0204, 0.1210)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1634

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 3/Severe	0	2 (3.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0333 (-0.0121, 0.0788)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1503
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Rash	3 (4.92)	6 (10.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0333 (0.5328, 7.7600)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2990
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1481 (0.5117, 9.0179)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2962
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0508 (-0.0425, 0.1441)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.2858
Grade 1/Mild	3 (4.92)	2 (3.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6778 (0.1174, 3.9134)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.6637
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6667 (0.1074, 4.1387)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.6634
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0158 (-0.0866, 0.0549)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.6607

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0333 (-0.0121, 0.0788)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1503
Grade 3/Severe	0	2 (3.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0333 (-0.0121, 0.0788)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1503

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Injury, poisoning and procedural complications	8 (13.11)	7 (11.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8896 (0.3441, 2.2996)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.8092
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8750 (0.2961, 2.5856)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.8091
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0145 (-0.1318, 0.1029)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.8089

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 1/Mild	5 (8.20)	4 (6.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8133 (0.2294, 2.8833)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.7490
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8000 (0.2041, 3.1356)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.7488
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0153 (-0.1087, 0.0781)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.7481
Grade 2/Moderate	3 (4.92)	3 (5.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0167 (0.2136, 4.8387)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.9834
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0175 (0.1971, 5.2536)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.9834
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0008 (-0.0765, 0.0782)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.9834

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (11.48)	5 (8.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7262 (0.2439, 2.1618)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.5654
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7013 (0.2096, 2.3459)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.5647
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0314 (-0.1377, 0.0748)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.5622
Grade 1/Mild	7 (11.48)	5 (8.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7262 (0.2439, 2.1618)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.5654
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7013 (0.2096, 2.3459)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.5647
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0314 (-0.1377, 0.0748)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.5622

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 2/Moderate	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
General disorders and administration site conditions	10 (16.39)	3 (5.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3050 (0.0883, 1.0540)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0605
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2684 (0.0700, 1.0296)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0552
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1139 (-0.2220, -0.0059)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0387

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 1/Mild	8 (13.11)	3 (5.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3813 (0.1062, 1.3687)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1392
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3487 (0.0878, 1.3840)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1342
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0811 (-0.1822, 0.0199)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1156
Grade 2/Moderate	2 (3.28)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0328 (-0.0775, 0.0119)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1504

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Metabolism and nutrition disorders	7 (11.48)	3 (5.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4357 (0.1182, 1.6063)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2120
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4060 (0.0998, 1.6511)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2079
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0648 (-0.1619, 0.0324)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1914
Grade 1/Mild	6 (9.84)	1 (1.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1694 (0.0210, 1.3656)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0954
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1554 (0.0181, 1.3320)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0894
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0817 (-0.1631, -0.0002)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0493

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 2/Moderate	1 (1.64)	2 (3.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0333 (0.1893, 21.8354)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.5579
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0690 (0.1826, 23.4410)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.5572
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0169 (-0.0385, 0.0724)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.5496
Grade 3/Severe	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1
 Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Grade 4/Life Threatening	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	2 (3.28)	2 (3.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0167 (0.1480, 6.9854)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.9866
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0172 (0.1386, 7.4654)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.9866
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0005 (-0.0632, 0.0643)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.9866

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 5% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.3
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Subjects with any serious TEAEs	9 (14.75)	4 (6.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4519 (0.1470, 1.3884)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1654
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4127 (0.1198, 1.4216)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1608
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0809 (-0.1900, 0.0282)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1463
Infections and infestations	4 (6.56)	1 (1.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2542 (0.0292, 2.2086)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2144
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2415 (0.0262, 2.2268)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2100
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0489 (-0.1190, 0.0211)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1712

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 5% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.4
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Subjects with any TEAEs leading to treatment discontinuation	0	1 (1.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0167 (-0.0157, 0.0491)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.3132
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (1.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0167 (-0.0157, 0.0491)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.3132

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-socpt-disc.sas

Creation: 29JUN2021 3:51

Table 3.1.4
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Rash	0	1 (1.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0167 (-0.0157, 0.0491)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.3132

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-socpt-disc.sas
 Creation: 29JUN2021 3:51

Table 3.1.5
 Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events - Total and by Severity
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events	3 (4.92)	6 (10.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0333 (0.5328, 7.7600)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2990
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1481 (0.5117, 9.0179)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2962
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0508 (-0.0425, 0.1441)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.2858
Subjects with non-severe events (Maximum Grade 1/2)	3 (4.92)	6 (10.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0333 (0.5328, 7.7600)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2990
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1481 (0.5117, 9.0179)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2962
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0508 (-0.0425, 0.1441)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.2858

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.5
 Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events - Total and by Severity
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Subjects with severe events (Maximum Grade 3/4)	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Subjects with serious events	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.6
 Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events - Total and by Severity
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Rash Events	3 (4.92)	8 (13.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.7111 (0.7552, 9.7329)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1262
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.9744 (0.7493, 11.8073)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1212
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0842 (-0.0175, 0.1859)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1049
Subjects with non-severe events (Maximum Grade 1/2)	3 (4.92)	6 (10.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0333 (0.5328, 7.7600)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2990
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1481 (0.5117, 9.0179)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2962
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0508 (-0.0425, 0.1441)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.2858

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.6
 Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events - Total and by Severity
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Subjects with severe events (Maximum Grade 3/4)	0	2 (3.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0333 (-0.0121, 0.0788)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1503
Subjects with serious events	0	1 (1.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0167 (-0.0157, 0.0491)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.3132

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.7
Summary of Death
Safety Set

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 61	N = 60
	n (%)	n (%)

No data met the criteria for this table.

Table 3.1.8
 Summary of TEAEs, Grade 3/4 TEAEs, Serious TEAEs and TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Subjects with any TEAEs	54 (88.52)	48 (80.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9037 (0.7736, 1.0557)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2018
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5185 (0.1889, 1.4236)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2025
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0852 (-0.2142, 0.0438)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1953
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	2 (3.28)	2 (3.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0167 (0.1480, 6.9854)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.9866
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0172 (0.1386, 7.4654)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.9866
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0005 (-0.0632, 0.0643)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.9866

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.8
 Summary of TEAEs, Grade 3/4 TEAEs, Serious TEAEs and TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Subjects with any Serious TEAEs	6 (9.84)	4 (6.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6778 (0.2013, 2.2819)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.5300
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6548 (0.1751, 2.4479)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.5291
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0317 (-0.1295, 0.0661)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.5254
Subjects with any TEAEs leading to treatment discontinuation	0	1 (1.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0167 (-0.0157, 0.0491)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.3132

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.9
 Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events - Total and by Severity
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events	16 (26.23)	1 (1.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0635 (0.0087, 0.4642)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0066
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0477 (0.0061, 0.3730)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0037
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2456 (-0.3607, -0.1306)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		<0.0001
Subjects with non-severe events (Maximum Grade 1/2)	16 (26.23)	1 (1.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0635 (0.0087, 0.4642)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0066
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0477 (0.0061, 0.3730)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0037
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2456 (-0.3607, -0.1306)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		<0.0001

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.9
 Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events - Total and by Severity
 Safety Set

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)
Subjects with severe events (Maximum Grade 3/4)	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-
Subjects with serious events	3 (4.92)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0492 (-0.1034, 0.0051)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0757

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
<hr/>	
Subjects with any TEAEs	
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (≤90% vs. >90%)	0.0956*
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.7214
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10)	0.0032*
Sex (Male vs. Female)	0.8078
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia)	0.3373

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.

- P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- N/C: model does not converge.

Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-socpt-10pct-int.sas

Creation: 30JUN2021 6:14

Table 3.2.1.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (≤90% vs. >90%)	0.3839
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.9811
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10)	0.1438
Sex (Male vs. Female)	0.8464
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia)	0.9540
Cough	
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (≤90% vs. >90%)	0.1641
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.5682
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10)	0.4147
Sex (Male vs. Female)	0.9761
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia)	0.6178

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- N/C: model does not converge.

- N/C: model does not converge.

Table 3.2.1.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Oropharyngeal pain	
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (≤90% vs. >90%)	-
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10)	-
Sex (Male vs. Female)	0.0795
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia)	0.9557

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - N/C: model does not converge.

Table 3.2.1.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Infections and infestations	
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (≤90% vs. >90%)	0.2423
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.4661
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10)	0.2889
Sex (Male vs. Female)	0.6420
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia)	0.4897
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (≤90% vs. >90%)	-
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.0433
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10)	-
Sex (Male vs. Female)	0.2953
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia)	0.5262

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- N/C: model does not converge.

Table 3.2.1.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Gastrointestinal disorders	
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (≤90% vs. >90%)	0.3355
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.8491
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10)	0.2444
Sex (Male vs. Female)	0.9511
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia)	0.6765
Abdominal pain	
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (≤90% vs. >90%)	0.3274
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.5508
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10)	0.0880
Sex (Male vs. Female)	0.2484
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia)	0.3071

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
 - P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- N/C: model does not converge.

- N/C: model does not converge.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
Subjects with any TEAEs	33 (100.00)	18 (75.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7500 (0.5953, 0.9449)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0146
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2500 (-0.4232, -0.0768)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0047

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	23 (69.70)	9 (37.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5380 (0.3063, 0.9451)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0311
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2609 (0.0859, 0.7923)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0178
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.3220 (-0.5712, -0.0728)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0113
Cough	16 (48.48)	4 (16.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3438 (0.1315, 0.8989)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0295
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2125 (0.0595, 0.7583)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0170
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.3182 (-0.5447, -0.0917)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0059

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
Gastrointestinal disorders	18 (54.55)	6 (25.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4583 (0.2144, 0.9798)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0441
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2778 (0.0879, 0.8775)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0291
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2955 (-0.5381, -0.0528)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0170
Abdominal pain	12 (36.36)	4 (16.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4583 (0.1683, 1.2484)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1270
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3500 (0.0967, 1.2672)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1098
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1970 (-0.4187, 0.0248)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0817

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
Infections and infestations	18 (54.55)	6 (25.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4583 (0.2144, 0.9798)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0441
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2778 (0.0879, 0.8775)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0291
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2955 (-0.5381, -0.0528)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0170

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
Subjects with any TEAEs	24 (85.71)	30 (83.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9722 (0.7879, 1.1997)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.7929
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8333 (0.2108, 3.2936)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.7949
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0238 (-0.2016, 0.1540)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.7930

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	18 (64.29)	17 (47.22)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7346 (0.4721, 1.1430)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1715
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4971 (0.1805, 1.3686)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1761
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1706 (-0.4117, 0.0704)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1653
Cough	10 (35.71)	10 (27.78)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7778 (0.3770, 1.6045)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.4964
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6923 (0.2392, 2.0038)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.4977
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0794 (-0.3094, 0.1506)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.4989

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
Infections and infestations	15 (53.57)	15 (41.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7778 (0.4633, 1.3056)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.3416
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6190 (0.2288, 1.6749)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.3450
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1190 (-0.3641, 0.1260)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.3411

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
Gastrointestinal disorders	14 (50.00)	13 (36.11)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7222 (0.4080, 1.2783)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2639
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5652 (0.2068, 1.5451)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2661
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1389 (-0.3816, 0.1038)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.2621
Abdominal pain	5 (17.86)	1 (2.78)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1556 (0.0193, 1.2570)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0809
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1314 (0.0144, 1.1987)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0720
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1508 (-0.3025, 0.0009)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0513

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Body weight at screening <30 kg

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
Subjects with any TEAEs	36 (94.74)	31 (79.49)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.8390 (0.7035, 1.0007) 0.0509
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2153 (0.0425, 1.0902) 0.0635
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-0.1525 (-0.2978, -0.0072) 0.0396

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Body weight at screening <30 kg

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24 (63.16)	16 (41.03)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6496 (0.4151, 1.0165)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0590
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4058 (0.1621, 1.0156)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0540
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2213 (-0.4389, -0.0037)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0462
Cough	18 (47.37)	9 (23.08)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4872 (0.2508, 0.9462)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0337
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3333 (0.1251, 0.8881)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0280
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2429 (-0.4495, -0.0363)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0212

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Body weight at screening <30 kg

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
Infections and infestations	22 (57.89)	13 (33.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5758 (0.3423, 0.9686)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0375
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3636 (0.1440, 0.9182)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0323
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2456 (-0.4613, -0.0299)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0256
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	14 (36.84)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.3684 (-0.5218, -0.2151)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		<0.0001

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Body weight at screening <30 kg

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
Gastrointestinal disorders	20 (52.63)	12 (30.77)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5846 (0.3342, 1.0226)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0599
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4000 (0.1576, 1.0154)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0539
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2186 (-0.4335, -0.0037)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0462
Abdominal pain	11 (28.95)	4 (10.26)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3543 (0.1235, 1.0161)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0536
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2805 (0.0804, 0.9788)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0462
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1869 (-0.3597, -0.0141)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0340

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Body weight at screening ≥30 kg

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
Subjects with any TEAEs	21 (91.30)	17 (80.95)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.8866 (0.6955, 1.1303) 0.3313
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.4048 (0.0660, 2.4828) 0.3284
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-0.1035 (-0.3072, 0.1001) 0.3191

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Body weight at screening ≥30 kg

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (73.91)	10 (47.62)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6443 (0.3868, 1.0729)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0911
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3209 (0.0906, 1.1365)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0781
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2629 (-0.5419, 0.0160)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0647
Cough	8 (34.78)	5 (23.81)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6845 (0.2653, 1.7663)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.4332
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5859 (0.1564, 2.1953)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.4277
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1097 (-0.3763, 0.1569)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.4198

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Body weight at screening ≥30 kg

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
Infections and infestations	11 (47.83)	8 (38.10)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7965 (0.3986, 1.5919)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.5196
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6713 (0.2018, 2.2336)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.5159
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0973 (-0.3885, 0.1939)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.5125
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	2 (8.70)	1 (4.76)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5476 (0.0535, 5.6083)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.6119
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5250 (0.0441, 6.2525)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.6102
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0393 (-0.1862, 0.1075)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.5995

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Body weight at screening ≥30 kg

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
Gastrointestinal disorders	12 (52.17)	7 (33.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6389 (0.3109, 1.3131)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2229
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4583 (0.1351, 1.5551)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2107
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1884 (-0.4753, 0.0985)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1981
Abdominal pain	6 (26.09)	1 (4.76)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1825 (0.0239, 1.3936)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1010
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1417 (0.0155, 1.2960)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0836
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2133 (-0.4145, -0.0120)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0378

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 LCI_{2.5} at screening <10

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
Subjects with any TEAEs	31 (88.57)	31 (91.18)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		1.0294 (0.8786, 1.2061) 0.7199
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		1.3333 (0.2753, 6.4575) 0.7208
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0261 (-0.1161, 0.1682) 0.7194

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 LCI_{2.5} at screening <10

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22 (62.86)	17 (50.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7955 (0.5218, 1.2127)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2875
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5909 (0.2262, 1.5436)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2829
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1286 (-0.3607, 0.1035)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.2776
Cough	14 (40.00)	9 (26.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6618 (0.3314, 1.3216)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2421
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5400 (0.1950, 1.4956)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2358
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1353 (-0.3551, 0.0846)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.2278

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 LCI_{2.5} at screening <10

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
Gastrointestinal disorders	18 (51.43)	13 (38.24)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7435 (0.4354, 1.2694)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2774
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5847 (0.2243, 1.5239)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2722
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1319 (-0.3645, 0.1007)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.2662
Abdominal pain	7 (20.00)	4 (11.76)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5882 (0.1892, 1.8286)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.3592
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5333 (0.1408, 2.0207)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.3550
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0824 (-0.2535, 0.0888)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.3456

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 LCI_{2.5} at screening <10

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
Infections and infestations	17 (48.57)	13 (38.24)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7872 (0.4557, 1.3597)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.3909
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6555 (0.2515, 1.7085)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.3875
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1034 (-0.3360, 0.1292)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.3838

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 LCI_{2.5} at screening ≥10

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
Subjects with any TEAEs	26 (100.00)	17 (65.38)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.6538 (0.4943, 0.8648) 0.0029
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		- -
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-0.3462 (-0.5290, -0.1633) 0.0002

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 LCI_{2.5} at screening ≥10

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (73.08)	9 (34.62)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4737 (0.2659, 0.8439)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0112
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1950 (0.0596, 0.6378)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0069
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.3846 (-0.6346, -0.1346)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0026
Cough	12 (46.15)	5 (19.23)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4167 (0.1710, 1.0151)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0540
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2778 (0.0801, 0.9630)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0435
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2692 (-0.5135, -0.0250)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0308

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 LCI_{2.5} at screening ≥10

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
Infections and infestations	16 (61.54)	8 (30.77)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5000 (0.2606, 0.9594)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0371
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2778 (0.0881, 0.8755)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0287
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.3077 (-0.5655, -0.0499)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0193

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 LCI_{2.5} at screening ≥10

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
Gastrointestinal disorders	14 (53.85)	6 (23.08)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4286 (0.1951, 0.9413)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0348
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2571 (0.0779, 0.8491)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0259
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.3077 (-0.5586, -0.0568)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0162
Abdominal pain	10 (38.46)	1 (3.85)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1000 (0.0138, 0.7261)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0228
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0640 (0.0075, 0.5490)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0122
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.3462 (-0.5472, -0.1451)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0007

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
Subjects with any TEAEs	25 (96.15)	21 (84.00)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.8736 (0.7242, 1.0538) 0.1579
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2100 (0.0218, 2.0262) 0.1772
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-0.1215 (-0.2831, 0.0401) 0.1405

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	20 (76.92)	12 (48.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6240 (0.3943, 0.9876)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0441
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2769 (0.0831, 0.9225)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0365
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2892 (-0.5434, -0.0351)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0257
Cough	15 (57.69)	8 (32.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5547 (0.2868, 1.0726)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0798
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3451 (0.1098, 1.0847)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0686
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2569 (-0.5205, 0.0067)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0561
Oropharyngeal pain	2 (7.69)	2 (8.00)

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		1.0400 (0.1585, 6.8259) 0.9674
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		1.0435 (0.1355, 8.0386) 0.9674
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0031 (-0.1446, 0.1507) 0.9674

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
Infections and infestations	16 (61.54)	11 (44.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7150 (0.4181, 1.2227)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2204
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4911 (0.1607, 1.5007)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2121
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1754 (-0.4453, 0.0945)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.2028
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	7 (26.92)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2692 (-0.4397, -0.0987)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0020

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
Gastrointestinal disorders	14 (53.85)	8 (32.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5943 (0.3031, 1.1651)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1297
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4034 (0.1289, 1.2618)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1187
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2185 (-0.4833, 0.0464)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1060
Abdominal pain	8 (30.77)	1 (4.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1300 (0.0175, 0.9654)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0461
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0938 (0.0107, 0.8185)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0323
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2677 (-0.4610, -0.0744)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0066

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
Subjects with any TEAEs	32 (91.43)	27 (77.14)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.8438 (0.6861, 1.0377) 0.1075
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.3164 (0.0763, 1.3120) 0.1128
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-0.1429 (-0.3101, 0.0243) 0.0940

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (60.00)	14 (40.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6667 (0.4094, 1.0857)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1032
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4444 (0.1708, 1.1565)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0965
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2000 (-0.4295, 0.0295)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0877
Cough	11 (31.43)	6 (17.14)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5455 (0.2268, 1.3117)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1758
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4514 (0.1455, 1.4006)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1686
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1429 (-0.3410, 0.0552)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1575
Oropharyngeal pain	10 (28.57)	1 (2.86)

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1000 (0.0135, 0.7400) 0.0241
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0735 (0.0088, 0.6123) 0.0158
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-0.2571 (-0.4167, -0.0976) 0.0016

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
Gastrointestinal disorders	18 (51.43)	11 (31.43)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6111 (0.3402, 1.0978)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0994
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4329 (0.1634, 1.1465)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0920
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2000 (-0.4260, 0.0260)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0828
Abdominal pain	9 (25.71)	4 (11.43)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4444 (0.1508, 1.3095)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1413
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3728 (0.1028, 1.3514)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1332
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1429 (-0.3220, 0.0362)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1180

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
Infections and infestations	17 (48.57)	10 (28.57)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5882 (0.3149, 1.0989)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0961
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4235 (0.1576, 1.1381)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0885
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2000 (-0.4232, 0.0232)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0790
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	9 (25.71)	1 (2.86)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1111 (0.0149, 0.8310)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0323
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0850 (0.0101, 0.7137)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0232
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2286 (-0.3835, -0.0736)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0038

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Region = Europe

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
Subjects with any TEAEs	47 (95.92)	34 (79.07)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.8243 (0.6995, 0.9715) 0.0212
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1608 (0.0326, 0.7918) 0.0246
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-0.1685 (-0.3021, -0.0349) 0.0135

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Region = Europe

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	32 (65.31)	18 (41.86)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6410 (0.4266, 0.9631)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0323
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3825 (0.1644, 0.8900)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0257
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2345 (-0.4332, -0.0357)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0208
Cough	21 (42.86)	11 (25.58)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5969 (0.3264, 1.0916)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0939
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4583 (0.1885, 1.1144)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0852
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1728 (-0.3630, 0.0175)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0752
Oropharyngeal pain	9 (18.37)	2 (4.65)

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Region = Europe

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2532 (0.0579, 1.1085) 0.0683
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.2168 (0.0441, 1.0662) 0.0600
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-0.1372 (-0.2625, -0.0118) 0.0320

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Region = Europe

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
Infections and infestations	27 (55.10)	14 (32.56)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5909 (0.3588, 0.9731)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0387
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3934 (0.1680, 0.9210)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0316
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2254 (-0.4230, -0.0279)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0253
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	14 (28.57)	1 (2.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0814 (0.0112, 0.5937)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0133
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0595 (0.0075, 0.4754)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0078
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2625 (-0.3967, -0.1282)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0001

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Region = Europe

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
Gastrointestinal disorders	26 (53.06)	13 (30.23)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5698 (0.3371, 0.9631)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0357
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3833 (0.1623, 0.9052)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0287
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2283 (-0.4242, -0.0324)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0224
Abdominal pain	15 (30.61)	3 (6.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2279 (0.0707, 0.7343)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0132
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1700 (0.0454, 0.6372)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0086
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2364 (-0.3862, -0.0865)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0020

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
Subjects with any TEAEs	10 (83.33)	14 (82.35)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.9882 (0.7067, 1.3819) 0.9449
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.9333 (0.1309, 6.6568) 0.9451
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-0.0098 (-0.2878, 0.2682) 0.9449

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (75.00)	8 (47.06)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6275 (0.3441, 1.1442)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1284
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2963 (0.0588, 1.4926)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1403
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2794 (-0.6205, 0.0616)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1083
Cough	5 (41.67)	3 (17.65)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4235 (0.1243, 1.4430)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.1696
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3000 (0.0551, 1.6335)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1638
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2402 (-0.5728, 0.0924)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1570
Oropharyngeal pain	3 (25.00)	1 (5.88)

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.2353 (0.0277, 1.9981) 0.1849
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.1875 (0.0169, 2.0793) 0.1727
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		-0.1912 (-0.4605, 0.0781) 0.1641

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
Infections and infestations	6 (50.00)	7 (41.18)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8235 (0.3694, 1.8362)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.6351
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7000 (0.1581, 3.0990)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.6384
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0882 (-0.4553, 0.2789)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.6376
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	2 (16.67)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1667 (-0.3775, 0.0442)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1213

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
Gastrointestinal disorders	6 (50.00)	6 (35.29)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7059 (0.2996, 1.6631)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.4257
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5455 (0.1209, 2.4608)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.4304
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1471 (-0.5099, 0.2158)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.4269
Abdominal pain	2 (16.67)	2 (11.76)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7059 (0.1149, 4.3362)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.7069
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6667 (0.0803, 5.5375)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.7074
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0490 (-0.3096, 0.2116)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.7124

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Relative risk from 2x2 table.

- [2] Odds ratio from 2x2 table.

- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.2.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT
Safety Set

System Organ Class	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Preferred Term	
Subgroup	

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by "***".
- P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
- N/C: model does not converge.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-socpt-g34-5pct-int.sas

Table 3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Body weight at screening <30 kg

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Body weight at screening ≥ 30 kg

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value < 0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
LCI_{2.5} at screening <10

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
LCI_{2.5} at screening ≥10

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Region = Europe

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.3.1
 Treatment by Subgroup Factor Interactions for Serious TEAEs by SOC and PT
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Subjects with any serious TEAEs	
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (≤90% vs. >90%)	-
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥10)	-
Sex (Male vs. Female)	-
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia)	0.0491

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by "***".
 - P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - N/C: model does not converge.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-socpt-ser-5pct-int.sas
 Creation: 30JUN2021 6:18

Table 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 33 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 24 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 28 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 36 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Body weight at screening <30 kg

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Body weight at screening ≥ 30 kg

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
LCI_{2.5} at screening <10

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 34 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
LCI_{2.5} at screening ≥10

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 26 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
--------------------------------------	----------------------------	--------------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.3.2
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Region = Europe

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
Subjects with any serious TEAEs	6 (12.24)	4 (9.30)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7597 (0.2295, 2.5148)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.6527
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7350 (0.1930, 2.7997)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.6519
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0294 (-0.1558, 0.0969)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.6480

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.3.2
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
Subjects with any serious TEAEs	3 (25.00)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2500 (-0.4950, -0.0050)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0455

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ELX/TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - "-" indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.4.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
Safety Set

P-value for Interaction Based on Relative Risk

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- N/C: model does not converge.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-disc-int.sas

Creation: 29JUN2021 3:56

Table 3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 33	N = 24
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-disc-sub.sas

Table 3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 28	N = 36
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-disc-sub.sas

Table 3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Body weight at screening <30 kg

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 38	N = 39
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-disc-sub.sas

Table 3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 23	N = 21
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 35	N = 34
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-disc-sub.sas

Table 3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 26	N = 26
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-disc-sub.sas

Table 3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Sex = Male

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 26	N = 25
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-disc-sub.sas

Table 3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Sex = Female

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 35	N = 35
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-disc-sub.sas

Table 3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Region = Europe

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 49	N = 43
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-disc-sub.sas

Table 3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 12	N = 17
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 3.2.5.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for AESI of Treatment-emergent Elevated Transaminase Events
Safety Set

P-value for Interaction Based on Relative Risk

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- N/C: model does not converge.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaesie-int.sas

Creation: 29JUN2021 3:57

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 33	N = 24
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-eti-sub.sas

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 28	N = 36
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaesie-et-sub.sas

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Body weight at screening <30 kg

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 38	N = 39
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-eti-sub.sas

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 23	N = 21
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-eti-sub.sas

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 35	N = 34
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-eti-sub.sas

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 26	N = 26
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-eti-sub.sas

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Sex = Male

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 26	N = 25
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaesie-et-sub.sas

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Sex = Female

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 35	N = 35
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaesie-et-sub.sas

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Region = Europe

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 49	N = 43
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaesie-et-sub.sas

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 12	N = 17
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-eti-sub.sas

Table 3.2.6.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for AESI of Treatment-emergent Rash Events
Safety Set

P-value for Interaction Based on Relative Risk

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- N/C: model does not converge.

Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-rash-int.sas

Creation: 29JUN2021 3:58

Table 3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 33	N = 24
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-rash-sub.sas

Table 3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 28	N = 36
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-rash-sub.sas

Table 3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Body weight at screening <30 kg

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 38	N = 39
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-rash-sub.sas

Table 3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Body weight at screening ≥ 30 kg

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 23	N = 21
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-rash-sub.sas

Table 3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 35	N = 34
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-rash-sub.sas

Table 3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 26	N = 26
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-rash-sub.sas

Table 3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Sex = Male

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 26	N = 25
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-rash-sub.sas

Table 3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Sex = Female

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 35	N = 35
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-rash-sub.sas

Table 3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Region = Europe

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 49	N = 43
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-rash-sub.sas

Table 3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 12	N = 17
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
- Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teaes-rash-sub.sas

P-value for Interaction Based on Relative Risk

No data met the criteria for this table.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.

- P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- N/C: model does not converge.

Table 3.2.7.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 33	N = 24
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-death-sub.sas

Table 3.2.7.2
 Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 28	N = 36
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.
 - Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.7.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Body weight at screening <30 kg

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 38	N = 39
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-death-sub.sas

Table 3.2.7.2
 Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Body weight at screening \geq 30 kg

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 23	N = 21
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.
 - Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.7.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
LCI_{2.5} at screening <10

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 35	N = 34
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.
 - Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.7.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
LCI_{2.5} at screening ≥10

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 26	N = 26
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.
 - Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.7.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Sex = Male

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 26	N = 25
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.
- Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-death-sub.sas

Table 3.2.7.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Sex = Female

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 35	N = 35
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.
 - Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.7.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Region = Europe

Placebo	ELX/TEZ/IVA
N = 49	N = 43
n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.
 - Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.7.2

Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor

Safety Set

Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 12	N = 17
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

-
- Include death during Treatment-emergent Period for the Treatment Period from two sources: 1) treatment/study discontinuation due to death; 2) TEAEs leading to death.
 - Subgroup Analysis will be performed if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.9.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events
Safety Set

	P-value for Interaction Based on Relative Risk
<hr/>	
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events	
Percent predicted FEV ₁ at Baseline ($\leq 90\%$ vs. $>90\%$)	-
Body weight at screening (<30 kg vs. ≥ 30 kg)	0.0433
LCI _{2.5} at screening (<10 vs. ≥ 10)	-
Sex (Male vs. Female)	0.2953
Region (Europe vs. Rest of World: Canada, Israel and Australia)	0.5262

- MedDRA version 24.0.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '*'.
- P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

- N/C: model does not converge.

- N/C: model does not converge.

Table 3.2.9.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set for the Treatment Period
Percent predicted FEV₁ at Baseline ≤90%

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 33	N = 24
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 3.2.9.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set for the Treatment Period
Percent predicted FEV₁ at Baseline >90%

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 28	N = 36
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-pex-sub.sas

Table 3.2.9.2
 Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set for the Treatment Period
 Body weight at screening <30 kg

	Placebo N = 38 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 39 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events	14 (36.84)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.3684 (-0.5218, -0.2151)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		<0.0001

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-pex-sub.sas

Table 3.2.9.2
 Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set for the Treatment Period
 Body weight at screening ≥30 kg

	Placebo N = 23 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 21 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events	2 (8.70)	1 (4.76)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5476 (0.0535, 5.6083)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.6119
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5250 (0.0441, 6.2525)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.6102
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0393 (-0.1862, 0.1075)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.5995

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.9.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set for the Treatment Period
LCI_{2.5} at screening <10

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 35	N = 34
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-pex-sub.sas

Table 3.2.9.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set for the Treatment Period
LCI_{2.5} at screening ≥10

	Placebo	ELX/TEZ/IVA
	N = 26	N = 26
	n (%)	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 24.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-pex-sub.sas

Table 3.2.9.2
 Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set for the Treatment Period
 Sex = Male

	Placebo N = 26 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 25 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events	7 (26.92)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2692 (-0.4397, -0.0987)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0020

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.
 Program: VX445\116\germandossier\prod\tables\t-ae-teae-pex-sub.sas
 Creation: 30JUN2021 6:14

Table 3.2.9.2
 Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set for the Treatment Period
 Sex = Female

	Placebo N = 35 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 35 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events	9 (25.71)	1 (2.86)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1111 (0.0149, 0.8310)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0323
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0850 (0.0101, 0.7137)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0232
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2286 (-0.3835, -0.0736)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0038

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.9.2
 Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set for the Treatment Period
 Region = Europe

	Placebo N = 49 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 43 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events	14 (28.57)	1 (2.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0814 (0.0112, 0.5937)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		0.0133
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0595 (0.0075, 0.4754)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		0.0078
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2625 (-0.3967, -0.1282)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.0001

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.9.2
 Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set for the Treatment Period
 Region = Rest of World: Canada, Israel and Australia

	Placebo N = 12 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events	2 (16.67)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1667 (-0.3775, 0.0442)
P-value (ELX/TEZ/IVA vs. Placebo) [3]		0.1213

- MedDRA version 24.0.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Relative risk from 2x2 table.
 - [2] Odds ratio from 2x2 table.
 - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.